CK.0000063517

Papadakis

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

TẬP 2

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Tierney
McPhee
Papadakis

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

★★

(Tái bản lần thứ nhất)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2013

LỜI GIỚI THIỆU

Cập nhật thông tin mới trong chẩn đoán và điều trị là nhu cầu bức thiết đồng thời cũng là nghĩa vụ của thầy thuốc trong thực hành chữa bệnh. Bốn tiêu chuẩn của thầy thuốc như mẹ hiền thì tiêu chuẩn đầu tiên là luôn luôn nâng cao kiến thức để kiến thức ngày càng sâu rộng.

Nhiều ấn phẩm của Nhà xuất bản Y học đã và đang đáp ứng tốt nhu cầu thường xuyên nâng cao kiến thức của thầy thuốc Việt Nam.

Cuốn sách dịch "*Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại*" của Nhà xuất bản Y học ấn hành sẽ cung cấp thông tin đầy đủ và hệ thống cho các bác sĩ thực hành lâm sàng nội khoa ở mọi tuyến tham khảo và ứng dụng theo điều kiện của cơ sở mà họ đang hành nghề chữa bệnh.

Sách đề cập đến trên 1.000 bệnh với nội dung ngắn gọn, chính xác, chỉ ra các trọng điểm cần lưu tâm.

Đặc biệt là mở đầu với chương "Tiếp cận thông thường với bệnh nhân, duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tốt" nhấn mạnh dự phòng cấp I nhằm rèn luyện cơ thể và có hành vi tốt về sức khỏe để các yếu tố nguy cơ không ảnh hưởng đến việc hình thành bệnh tật là có hiệu quả nhất để sống khỏe và có chất lượng cao, giảm được rõ rệt những năm tháng mất đi vì bệnh tật (chỉ số DALY).

Người thầy thuốc cần quan tâm đến dự phòng cấp I cho bệnh nhân vì thường bệnh nhân chỉ chú ý uống thuốc mà quên lời dặn về dự phòng cấp 1, 2, 3 mà đôi khi chính thầy thuốc chữa bệnh cũng chưa chú ý đúng mực kết hợp phòng và chữa bệnh như trong cuốn sách này đã trình bày.

Sách được chia làm 2 tập, dịch thuật có chất lượng tốt, nội dung tiếp cận theo logic hệ thống, chắc chắn là sẽ có ích cho các bác sĩ nội khoa cũng như cho những ai có văn hoá phổ thông nếu tập trung đọc và suy ngẫm thì cũng có ích cho vấn đề dự phòng bệnh tật và biết hợp tác cùng với thầy thuốc kiểm nghiệm sự đáp ứng của cơ thể mình đối với việc chữa bệnh của thầy thuốc.

Một nguyên lý cơ bản của y học là dù sách có hay đến đâu như cuốn sách này thì người thầy thuốc đừng quên là sách hướng dẫn chữa bệnh còn chúng ta thầy thuốc là chữa người bệnh chứ không chỉ chữa bệnh. Vì vậy các yếu tố xã hội, môi trường, tâm lý, tính cá thể sinh học của bệnh nhân cần được luôn luôn chú ý mới phát huy tác dụng tối đa của cuốn sách này.

Hy vọng cuốn sách sẽ là một cố vấn tốt trong công tác chữa bệnh cứu người, kết hợp phòng và chữa bệnh như đường lối của Đảng và Nhà nước ta chỉ dẫn cho chúng ta từ khi hình thành nền kinh tế của nước Việt Nam dân chủ cộng hòa đến nay.

Giáo sư viện sĩ y học
PHẠM SONG

CÁC TÁC GIẢ

GS. BS. Daniel C. Adelman
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Những rối loạn miễn dịch và dị ứng

BS. Joshua S. Adler
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Đánh giá trước phẫu thuật

BS. Thomas M. Amidon
Khoa Y, Trường đại học tổng hợp Washington, Seattle
Tim

GS. BS. Michael J. Aminoff
GS tiết niệu học, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Hệ thần kinh

DS. David M. Barbour
Khoa Dược lâm sàng, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Thông tin về thuốc

GS. BS. Robert B. Baron
GS. Hội y học lâm sàng, Phó chủ tịch chi hội Nội khoa; Chủ nhiệm chương trình chăm sóc nội khoa ban đầu, Chủ nhiệm khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các bất thườngvề lipid; dinh dưỡng

GS. BS. Timothy G.Berger
Khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Da và phần phụ

GS. BS. Robert V. Brody
Giáo sư y khoa và y học gia đình, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco. Chủ tịch Hội đồng đạo đức. Trưởng phòng tư vấn đau của Bệnh viện đa khoa San Francisco
Chăm sóc giai đoạn cuối

BS. Maria E. Carlini
Chuyên khoa truyền nhiễm, Trường đại học y khoa Baylor, Houston
Bệnh do virus và ricketsia

GS. BS. Peter R. Carroll
Khoa tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Niệu học

GS. BS. Henry F. Chambers
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Chủ nhiệm khoa truyền nhiễm, bệnh viện đa khoa San Francisco
Các bệnh truyền nhiễm: Vi khuẩn và Chlamidia

GS. BS. Mark S. Chesnutt
Trường đại học Y Oregon, Porland
Phổi

GS. BS. Richard Cohen
Khoa bệnh nghề nghiệp và môi trường, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn do tác nhân vật lý

GS. BS. William R. Crombleholme
Phó chủ nhiệm khoa sản phụ và khoa học sinh sản, Trường đại học tổng hợp Pittsburgh
Sản khoa

GS. BS. William M. Detmer
Khoa tin học y học, Trường đại học tổng hợp Stanford
Thử nghiệm và chẩn đoán và đề ra quyết định y học

GS.BS. Stuart J. Eisendrarth
Chủ nhiệm chương trình tư vấn tâm thần, Trường đại học tổng hợp California
Các rối loạn tâm thần

GS. BS. Arthur T. Evans
Chủ nhiệm khoa y học bà mẹ - thai nhi, Trường đại học y khoa Đông Virginia, Norfolk
Sản khoa

GS. BS. Paul A. Fitzgerald
Khoa y và nghiên cứu chuyển hoá, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn nội tiết

GS. BS. Lawrence S. Friedman
Trường đại học y khoa Harvard
Khoa tiêu hoá bệnh viện đa khoa Massachusetts, Boston
Gan, đường mật và tụy

GS. BS. Armando E. Diuliano
Giáo sư ngoại khoa, Trường đại học tổng hợp California và Trường y khoa Los Angeles, Chủ nhiệm khoa phẫu thuật ung thư và Giám đốc trung tâm vú thuộc Viện ung thư John Wayne
Tuyến vú

TS. BS. Lee Goldman
Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Đánh giá trước phẫu thuật

GS. BS. Robert S. Goldsmith
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, khoa dịch tễ học
Các bệnh truyền nhiễm: sinh vật đơn bào và giun sán

GS. G. Sanford M. Goldstein
Khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Da và phần phụ

GS. DS. Joseph Guglielmo
Phó chủ nhiệm bộ môn Dược lâm sàng, Khoa Dược, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh

GS. BS. Richard J. Hamill
Khoa y, vi sinh học và miễn dịch học, Trường đại học y Baylor, Houston
Các bệnh nhiễm trùng do nấm

GS. BS. David B. Helmann
Chủ nhiệm khoa y, Trường đại học tổng hợp Johns Hopkins, Baltimore
Các bệnh cơ xương khớp

GS. BS. Harry Hollander
Chủ nhiệm khoa y, phòng khám AIDS, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Nhiễm HIV; các bệnh nhiễm trùng do nấm

GS. BS. Robert K. Jackler
Khoa tai mũi họng và phẫu thuật thần kinh, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Tai mũi họng

GS. TS. Richard A. Jocobs
GS y khoa và dược học lâm sàng, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các bệnh truyền nhiễm: xoắn khuẩn; Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh

GS. BS. Micheal J. Kaplan
Khoa tai mũi họng, phẫu thuật đầu và cổ, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco. Chủ nhiệm khoa phẫu thuật tai mũi họng đầu và cổ, Trung tâm y học Veterans Affair San Francisco
Tai mũi họng

GS. BS. John H. Karam
Trung tâm nghiên cứu chuyển hoá và đái tháo đường, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Đái tháo đường và hạ đường huyết

GS. BS. Mitchell H.Katz
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Nhiễm HIV

GS. BS. Jeffrey L. Kishiyama
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn miễn dịch và dị ứng

GS. BS. Kiyoshi Kurokawa
Trường đại học y Tokai, Kanagawa, Nhật Bản
Các rối loạn dịch và điện giải

BS. Jonatha E. Lichtmacher
Khoa tâm thần, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Rối loạn tâm thần

GS. BS. Chales A. Linker
Chủ nhiệm chương trình bệnh bạch cầu người lớn và ghép tủy xương, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Máu

GS. BS. H. Trent MacKey
Khoa sản phụ, Trường đại học tổng hợp California, và Trường đại học y khoa Davis
Phụ khoa

GS. BS. Bary M. Massie
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Thành viên hội CVRI, Giám đốc trung tâm mạch vành và chủ nhhiệm khoa hồi sức thuộc Trung tâm y học Veterans Affair San Francisco
Tim, Cao huyết áp

GS. BS. Stephen J. McPhee
Khoa nội, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Tiếp cận thông thường với bệnh nhân; Duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tật; Các triệu chứng chung

GS. BS. Kenneth R. McQuaid
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc trung tâm nội soi, Veterans Affair, San Francisco
Đường tiêu hoá

BS. Brent R.W. Moelleken
Khoa phẫu thuật chỉnh hình, Trường đại học tổng hợp Califorlia, Los Angeles
Các rối loạn do các yếu tố vật lý

GS. BS. Gail Morrison
Khoa y, Trường đại học tổng hợp Pensylvania, Philadelphia
Thận

GS. TS. Diana Nicoll
Khoa xét nghiệm Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Chủ nhiệm trung tâm chẩn đoán Veterans Affairs, San Francisco
Thử nghiệm chẩn đoán và đề ra quyết định y học

GS. BS. Richard B.Odom
Chủ nhiệm khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Da và phần phụ

TS. BS. Toshihiro Okuda
Chuyên gia thận học, Khoa nội, Trung tâm y tế, Trường đại học Tokyo, Nhật Bản
Các rối loạn dịch và điện giải

GS. BS. Kent R.Olson
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc trung tâm kiểm soát ngộ độc San Francisco
Ngộ độc

GS. BS. Maxine A. Papadakis
Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn nước và điện giải

GS. BS. Joseph V. Presti Jr
Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc phòng tiết niệu thuộc trung tâm y học Veterans Affairs, San Francisco
Niệu học

GS. TS. Reed E. Pyeritz
Giáo sư di truyền học và nhi khoa, Chủ nhiệm khoa di truyền học người, Trường đại học tổng hợp Pennsylvania và Hahnemann
Di truyền y học

BS. Michael W. Rabow
Khoa nội, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Chăm sóc giai đoạn cuối

BS. Neil M. Resnick
Trưởng khoa lão và bệnh viện phụ nữ. Trung tâm y học Veterans Affairs và Trường đại học y Havard, Boston
Y học tuổi già

BS. Paul Riordan - Eva
Bệnh viện mắt Moorfields. Viện phẫu thuật thần kinh London và Trung tâm tư vấn y học London
Mắt

GS. BS. Hope S. Rugo
Chương trình bệnh bạch cầu người lớn và ghép tủy xương, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Ung thư

BS. STeven A. Schroeder
Trường đại học y khoa New Jersey
Tiếp cận thông thường với bệnh nhân; Duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tật; Các triệu chứng chung

BS. Wayne X. Shandera
Trường đại học y khoa Baylor, Houston
Các bệnh truyền nhiễm: Virus và rickettsia

GS. BS. John L. Stauffer
Khoa y, Trường đại học tổng hợp Pennsylvania và trung tâm y khoa Hershey
Phổi

GS. BS. Mashall L. Stoller
Giáo sư tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Niệu học

GS. BS. Abba I. Terr
Khoa y Trường đại học tổng hợp Stanford
Các rối loạn miễn dịch và dị ứng

GS. BS. Lawrence M. Tierney Jr
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco và trung tâm y học Veterans Affairs, San Francisco
Mạch máu và bạch huyết

GS. BS. Daniel G. Vaughan
Giáo sư nhãn khoa, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco và Trung tâm nghiên cứu nhãn khoa San Francisco
Mắt

BS. Suzanne Watnick
Chuyên khoa tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco.
Thận

MỤC LỤC

1. Đánh giá trước phẫu thuật .. 1

BS. Joshua S.Adler, BS. Lee Goldman; BS. Nguyễn Hải Yến

Những ảnh hưởng sinh lý của gây mê và phẫu thuật 1
Đánh giá trên bệnh nhân không triệu chứng 1
Đánh giá nguy cơ về tim 2
Đánh giá phổi trong phẫu thuật cắt bỏ không phải ở phổi 11
Đánh giá bệnh nhân bị bệnh gan 14
Đánh giá về huyết học trước phẫu thuật 15
Đánh giá thần kinh học 16
Xử trí bệnh nội tiết 18
Bệnh thận 21

2.Chăm sóc giai đoạn cuối .. 23

BS. Michael W. Rabow; BS. Robert V. Brody; BS. Lê Bích Thủy

Giai đoạn cuối đời 23
 Chẩn đoán giai đoạn cuối đời 23
 Những mong đợi trong giai đoạn cuối 24
 Vai trò của bác sỹ trong giai đoạn cuối 24
 Chăm sóc gia đình 26
 Các hạn chế trong chăm sóc ở giai đoạn cuối 28
Khung cảnh và cơ cấu của sự chăm sóc 29
 Nền tảng đạo lý và pháp luật 29
 Các định hướng tiến bộ 30
 Các chỉ dẫn không cố gắng hồi sức 31
 Chăm sóc của dưỡng đường 33
 Các vấn đề văn hóa 34
Các nhiệm vụ cụ thể trong chăm sóc giai đoạn cuối 35
 Xử lý triệu chứng 35
 Dinh dưỡng và bù dịch 41
 Ngừng sự trợ giúp 42
 Các vấn đề tâm lý xã hội và tinh thần 43
Các nhiệm vụ sau khi bệnh nhân tử vong 47
 Công bố tử vong 47
 Khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng 48
 Sự theo dõi và nỗi khổ đau 48

3. Gan, đường mật và tụy .. 51

BS. Lawrence S.Friedman; BS. Nguyễn Hải Yến

Hoàng đảm (vàng da) 51
Các bệnh của gan 55
 Viêm gan virus 55
 Suy gan tối cấp 67
 Viêm gan mạn tính 69
 Viêm gan do rượu 73
 Bệnh gan nhiễm độc và do thuốc 77
 Gan nhiễm mỡ và viêm gan mỡ không do rượu 79
 Xơ gan 80
 Xơ gan mật tiên phát 91
 Bệnh Nhiễm sắc tố sắt mô 92
 Bệnh Wilson 94
 Tắc tĩnh mạch gan (hội chứng Budd - Chiari) 96
 Gan trong suy tim 97
 Tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan 97
 Áp xe gan 98
 Áp xe gan do amíp 98
 Áp xe sinh mủ 99
 Các khối u gan 100
 Carcinoma tế bào gan 100
 Những khối u gan lành tính 102
Bệnh của ống mật 103
 Bệnh sỏi mật 103
 Viêm túi mật cấp 105
 Các hội chứng ống túi mật 108
 Bệnh sỏi ống mật chủ và viêm đường mật 109
 Chít hẹp đường mật 113
 Viêm ống mật xơ hóa nguyên phát 114
 Carcinoma đường mật 115
Bệnh của tụy 117
 Viêm tụy cấp tính 117
 Viêm tụy mạn tính 123
 Carcinoma tụy và vùng quanh bóng Vater 127

4. Rối loạn nước- điện giải 131

BS. Toshihiro Okuda, TS. Kyoshi Kurokawa, BS. Maxine A.Papadakis; ThS. Nguyễn Văn Bàng

Chẩn đoán rối loạn nước- điện giải 131
Điều trị cụ thể rối loạn điện giải, thăng bằng toan-kiềm 133
Rối loạn nồng độ natri 133
Hạ natri máu 133
Tăng natri máu 142
Rối loạn nồng độ kali máu 144
Hạ kali máu 144
Tăng kali máu 147
Rối loạn nồng độ calci 150
Hạ calci máu 151
Tăng calci máu 153
Rối loạn nồng độ phospho 155
Hạ phospho máu 155
Tăng phosphat mậu 158
Rối loạn nồng độ magnesi 159
Hạ magiê máu 160
Tăng magnesi máu 161
Các bệnh lý do tăng hoặc giảm độ thẩm thấu máu 162
Tăng độ thẩm thấu máu có ít hoặc không chuyển dịch nước 162
Tăng độ thẩm thấu máu có gây chuyển dịch nước 162
Rối loạn cân bằng toan- kiềm 163
Nhiễm toan hô hấp 165
Nhiễm kiềm hô hấp 166
Nhiễm toan chuyển hóa 167
Nhiễm kiềm chuyển hóa 177
Điều trị bằng dịch 180

5.Thận 183

BS. Suzanne Watnick, Gail Morrison; Ths. Nguyễn Văn Bàng

Tiếp cận bệnh nhân bị bệnh thận 183
Thời gian bị bệnh 183
Xét nghiệm nước tiểu 184
Đánh giá mức lọc cầu thận 186
Các xét nghiệm ghi hình thận 189
Sinh thiết thận 191
Suy thận cấp 192
Hoại tử ống thận cấp 196
Viêm thận kẽ 200
Viêm cầu thận 201
Bệnh thận mạn tính 205
Các bệnh lý cầu thận 219
Hội chứng thận viêm 220
Các bệnh cầu thận có bệnh cảnh viêm thận 222
Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn 222
Bệnh lý thận IgA và ban xuất huyết Schonlein- Henoch 223
Viêm cầu thận ít rối loạn miễn dịch (có kháng thể kháng tương bào bạch cầu trung tính) 224
Viêm cầu thận có kháng thể kháng màng đáy cầu thận và hội chứng Goodpasture 225
Viêm cầu thận liên quan Globulin lạnh 226
Hội chứng thận hư 227
Thận hư trong các bệnh thận tiên phát 230
Bệnh tổn thương tối thiểu 230
Bệnh thận màng 231
Xơ hóa cầu thận thành ổ từng đoạn 232
Bệnh thận hư do các bệnh hệ thống 233
Bệnh thể hiện cả hội chứng thận hư lẫn thận viêm 235
Các bệnh ống thận- tổ chức kẽ 236
Các bệnh ống thận - mô kẽ mạn tính 237
Bệnh nang thận 240
Nang đơn độc hay đơn thuần 241
Bệnh thận đa nang di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường 242
Tủy thận xốp 244
Bệnh nang thận tủy - nhược năng cầu thận tuổi thanh thiếu niên 244
Các bệnh đa hệ thống có tổn thương thận 245
Bệnh đa u tủy xương 245
Bệnh hồng cầu hình liềm 246
Bệnh lao 246
Bệnh gout và thận 246

6. Niệu học .. 247

BS.Joseph C. Presti, BS. Marshall L. Stoller, BS. Peter R. Carroll, FACS; BS. Nguyễn Hải Yến, BS. Lê Bích Thủy

Đánh giá về niệu học 247
- Bệnh sử 247
- Khám thực thể 252
- Xét nghiệm nước tiểu 255

Đánh giá đái máu 259

Các nhiễm trùng đường sinh dục - tiết niệu 260
- Viêm bàng quang cấp 263
- Viêm thận- bể thận cấp 265
- Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn 268
- Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn 269
- Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn 271
- Đau tuyến tiền liệt 272
- Viêm mào tinh hoàn cấp 274

Bệnh sỏi niệu 276

Mất chủ động tiểu tiện 284

Rối loạn chức năng cương cứng nam giới và rối loạn chức năng sinh dục 289
- Vô sinh nam 293
- Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính 296

Các rối loạn ác tính đường sinh dục- tiết niệu 304
- Ung thư tuyến tiền liệt 304
- Ung thư bàng quang 315
- Ung thư niệu quản và bể thận 320
- Các khối u nguyên phát ở thận 321
 - Carcinoma tế bào thận 321
 - Những khối u khác ở thận 323
 - Những khối u thứ phát ở thận 324
 - Những khối u nguyên phát ở tinh hoàn 325
 - Những khối u thứ phát của tinh hoàn 329

7. Hệ thần kinh .. 331

BS. Michael J.Aminoff FRCP; BS. Phan Hồng Minh

Đau đầu 331

Đau mặt 337

Động kinh 340

Các nguyên nhân thần kinh của ngất 351

Rối loạn cảm giác 352

Yếu cơ và liệt 353

Thiếu máu não cục bộ thoảng qua 353

Đột quỵ 358
- Nhồi máu não ổ khuyết 359
- Nhồi máu não 359
- Chảy máu não 364
- Chảy máu dưới màng nhện 366
- Phình động mạch nội sọ 367
- Dị dạng thông động tĩnh mạch 369
- Huyết khối tĩnh mạch nội sọ 370
- Các bệnh mạch máu tủy 371

Các tổn thương choán chỗ nội sọ và tủy 372
- U não nguyên phát 372
- U nội sọ di căn 376
- Tổn thương choán chỗ nội sọ ở bệnh nhân AIDS 378
- U tủy nguyên phát và di căn 378
- Áp xe não 380
- Biến chứng thần kinh không do di căn của bệnh ác tính 380

Giả u não (tăng áp lực nội sọ lành tính) 382

Một số bệnh thần kinh da 383

Các rối loạn vận động 384
- Run lành tính vô căn (run gia đình) 384
- Hội chứng Parkinson 385
- Bệnh Huntington 391
- Xoắn vặn trương lực tự phát 393
- Loạn trương lực xoắn vặn khu trú 394
- Giật rung cơ 395
- Bệnh Wilson 396
- Các vận động bất thường do thuốc 396
- Hội chứng Gilles de la Tourette 396

Sa sút trí tuệ 398

Xơ cứng rải rác từng đám 398

Thiếu vitamin E 401

Co cứng cơ 401

Bệnh tủy ở bệnh nhân AIDS 402

Bệnh tủy do virus gây bệnh bạch cầu lympho T ở người 403

Thoái hóa tủy bán cấp phối hợp 403

Bệnh não Wernicke 403

Trạng thái sững sờ và hôn mê 403
- Trạng thái sững sờ và hôn mê do tổn thương cấu trúc 406
- Trạng thái sững sờ và hôn mê do rối loạn chuyển hóa 407
- Chết não 407
- Trạng thái tồn tại thực vật 408
- Hội chứng giam hãm 408

Chấn thương đầu 409
Chấn thương tủy 411
Rỗng tủy 412
Các bệnh neuron vận động 413
Bệnh lý thần kinh ngoại biên 415
Bệnh đa dây thần kinh và viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ 416
Bệnh đơn dây thần kinh 425
Liệt Bell 429
Đau lưng và cổ do trật đĩa đệm 430
Đau vùng lưng dưới 430
Đau cổ 434
Tổn thương đám rối thần kinh cánh tay và thắt lưng 435
Rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ 436
Bệnh nhược cơ nặng 436
Hội chứng nhược cơ (hội chứng Lambert- Eaton) 439
Bệnh ngộ độc thịt (ngộ độc clostridium botulism) 439
Các rối loạn liên quan đến sử dụng kháng sinh aminoglycosid 440
Các rối loạn bệnh lý cơ 441
Hội chứng liệt chu kỳ 444

8. Rối loạn tâm thần 445

BS. Stuart J. Eisendrath; BS. Jonathan E. Lichtmaches; TS. Nguyễn Sinh Phúc

Đánh giá tâm thần 446
Các phương pháp điều trị 449
Các rối loạn tâm thần thường gặp 451
Stress và rối loạn thích ứng 451
Các rối loạn lo âu và rối loạn phân li 455
Các rối loạn dạng cơ thể 465
Các rối loạn đau dai dẳng 470
Các rối loạn tâm thần tình dục 475
Các rối loạn nhân cách 482
Tâm thần phân liệt và các rối loạn loạn thần khác 486
Rối loạn khí sắc (trầm cảm và hưng phấn) 505
Các rối loạn giấc ngủ 534
Mất ngủ 535
Ngủ nhiều 537
Loạn ngủ 539
Các rối loạn tấn công 541
Các rối loạn do dùng thuốc 544
Phụ thuộc và lạm dụng rượu 545
Phụ thuộc thuốc và các chất khác 553
Mê sảng, sa sút trí tuệ và các rối loạn nhận thức khác 563
Các rối loạn tâm thần ở người cao tuổi 571
Những vấn đề tâm thần liên quan đến nằm viện và các rối loạn do dùng thuốc, do phẫu thuật 574

9. Nội tiết 581

Paul A. Fizgerald; ThS. Vũ Bích Nga; ThS. Nguyễn Quang Bẩy

Các biểu hiện thường gặp trong bệnh nội tiết 581
Bệnh tuyến yên và vùng dưới đồi 590
Suy tuyến yên 590
Đái tháo nhạt 596
Chứng khổng lồ và to đầu chi 600
Tăng prolactin máu 603
Bệnh tuyến giáp 608
Các xét nghiệm về chức năng tuyến giáp 609
Các xét nghiệm tuyến giáp bằng huyết thanh 611
Xạ hình tuyến giáp và đo độ tập trung iod phóng xạ 613
Xạ hình tuyến giáp 614
Các xét nghiệm khác 614
Ảnh hưởng của các bệnh ngoài tuyến giáp và các thuốc đối với xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp 615
Bướu nhân giáp trạng 616
Ung thư giáp trạng 622
Các rối loạn thiếu hụt iod 630
Suy giáp và phù niêm 632
Cường giáp (nhiễm độc giáp) 638
Viêm tuyến giáp 652
Tuyến cận giáp 656
Suy cận giáp và giả suy cận giáp 656
Cường cận giáp 662
Bệnh xương do chuyển hóa 670
Loãng xương 670
Nhuyễn xương 674
Bệnh Paget xương 677
Các bệnh vỏ thượng thận 681
Sinh lý vỏ thượng thận 681

Suy vỏ thượng thận 682
Suy vỏ thượng thận cấp 682
Suy vỏ thượng thận mạn tính (bệnh Addison) 685
Hội chứng Cushing 690
Rậm lông và nam hóa 694
Tăng aldosteron huyết tiên phát 699
Bệnh tủy thượng thận 701
Khối u tế bào ưa crôm 701
Bệnh các tế bào tiểu đảo tụy 707
U tụy tế bào tiểu đảo 707
Bệnh tinh hoàn 709
Giảm năng tuyến sinh dục nam 709
U tinh hoàn ở người lớn 714
Bệnh buồng trứng 714
Vô kinh tiên phát 714
Vô kinh thứ phát 717
Hội chứng Turner 724
Đa u tuyến nội tiết 727
MEN 1 (Hội chứng Wermer) 727
MEN 2a (Hội chứng Sipple) 728
MEN 2b 729
Sử dụng glucocorticoid trên lâm sàng 730

10. Đái tháo đường và hạ đường huyết ... 733

BS.John H. Karam; BS.Dương Trọng Nghĩa

Đái tháo đường 733
Hôn mê đái tháo đường 800
Nhiễm toan ceton do đái tháo đường 801
Hôn mê tăng thẩm thấu tăng đường huyết không có nhiễm ceton 808
Nhiễm toan lactic 811
Các trạng thái hạ đường huyết 813
Hạ đường huyết do u tế bào B tụy 815
Hạ đường huyết do các u ngoài tụy 820
Hạ đường huyết sau bữa ăn 821
Hạ đường huyết liên quan với rượu 822
Hạ đường huyết giả tạo 823
Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch 823
Hạ đường huyết do pentamidin 824

11. Các bất thường về lipid ... 825

BS. Robert B.Baron; BS. Lê Bích Thủy

Lipid và lipo protein 825
Các lipoprotein và bệnh sinh của bệnh xơ vữa 826
Các phân đoạn lipid và nguy cơ mắc bệnh mạch vành 828
Tác dụng điều trị của việc làm giảm cholesterol 831
Các bệnh lý thứ phát ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid 832
Các biểu hiện lâm sàng 833
Sàng lọc cholesterol máu cao 834
Điều trị tăng cholesterol LDL 839
Triglycerid máu cao 847

12. Dinh dưỡng ... 849

BS. Robert B. Baron; BS. Nguyễn Hải Yến

Nhu cầu dinh dưỡng 849
Năng lượng 850
Protein 852
Carbonhydrat 853
Chất béo 854
Các vitamin 855
Các chất khoáng 855
Sự tương tác giữa chất dinh dưỡng và thuốc 857
Những lời khuyên về ăn uống 857
Cách tính một khẩu phần như thế nào? 859
Đánh giá tình trạng dinh dưỡng 862
Tiền sử chế độ ăn 862
Khám lâm sàng 862
Các xét nghiệm 863
Các rối loạn dinh dưỡng 865
Suy dinh dưỡng protein năng lượng 865
Béo phì 869
Các rối loạn ăn uống 876
Chán ăn tâm thần 876
Ăn vô độ tâm thần 878
Các rối loạn chuyển hóa vitamin 880
Các vitamin tan trong nước 880
Thiamin (B1) 880

Riboflavin (B2) 882
Niacin 883
Vitamin B6 (pyridoxin) 884
Vitamin B12 và folat 885
Vitamin C (acid ascrbic) 886
Các vitamin tan trong dầu 887
Vitamin A 887
Vitamin D 889
Vitamin E 889
Vitamin K 890
Chế độ ăn trị liệu 890
Chế độ ăn thay đổi độ đặc của thức ăn 890
Chế độ ăn hạn chế chất dinh dưỡng 892
Chế độ ăn bổ sung dinh dưỡng 894
Hỗ trợ dinh dưỡng 895
Những chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng 896
Các phương pháp hỗ trợ dinh dưỡng 896
Nhu cầu dinh dưỡng 899
Các dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa 901
Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa 903
Các dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa 904
Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa 906
Theo dõi bệnh nhân trong quá trình hỗ trợ dinh dưỡng 908

13. Một số vấn đề chung trong các bệnh truyền nhiễm 909
BS. Richard A. Jacobs; BS. Nguyễn Minh Hà

Sốt không rõ nguyên nhân 909
Nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch 914
Nhiễm khuẩn bệnh viện 922
Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương 924
Các vết thương do người và súc vật cắn 930
Các bệnh lây truyền qua đường tình dục 932
Nhiễm khuẩn ở những người tiêm chích 934
Ỉa chảy nhiễm khuẩn cấp tính 937
Ỉa chảy ở người du lịch 941
Tạo miễn dịch chủ động chống lại các bệnh nhiễm khuẩn 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho trẻ nhỏ, trẻ em và vị thành niên 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho người lớn 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho những người du lịch 952
Test quá mẫn và giải mẫn cảm 956

14. Nhiễm HIV 959
BS. Harry Hollander, BS. Mitchell H.Katz; BS. Cao Thanh Thủy

15. Bệnh do virus và rickettsia 1013
BS. Maria E. Carlini; BS. Wayne X Shandera; ThS. Nguyễn Văn Bàng

Bệnh do virus 1013
Virus herpes gây bệnh trên người 1015
Virus herpes typ 1 và 2 1016
Thủy đậu (varicella) và zona (herpes zoster) 1021
Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn 1027
Những hội chứng khác dovirus Epstein- Barr 1030
Bệnh do virus cự bào 1031
Virus herpes typ 6, 7, 8 (HHV) gây bệnh cho người 1033
Nhiễm virus có thể phòng ngừa chủ yếu bằng vaccin 1034
Bệnh sởi 1034
Quai bị 1038
Bệnh bại liệt 1041
Rubeon (bệnh sởi Đức) 1044
Các virus hướng thần kinh khác 1047
Bệnh dại 1047
Viêm não do arbovirus 1050
Viêm màng não đám rối màng mạch tăng lympho bào 1053
Những tác nhân gây bệnh giống virus có thời gian tiềm tàng kéo dài (kể cả bệnh Prion) 1054
Những virus ái tính với tế bào lympho T ở người (HTLV) 1056
Những bệnh virus toàn thân khác 1057
Dengue 1057
Sốt do ve Colorado 1059

Sốt xuất huyết 1060
Bệnh do Hantavirus 1061
Sốt vàng 1062
Nhiễm virus đường hô hấp thường gặp 1063
Virus hợp bào đường hô hấp 1064
Cúm 1065
Nhiễm adenovirus 1068
Nhiễm virus phát ban khác 1069
Nhiễm parovirus 1069
Nhiễm poxvirus 1070
Virus và viêm dạ dày ruột 1071
Những virus gây ra một vài hội chứng 1071
Nhiễm virus Coxsackie 1071
Nhiễm Echovirus 1073
Bệnh do rickettsia 1074
Bệnh sốt phát ban do rickettsia 1076
Sốt phát ban thành dịch do chấy rận 1076
Sốt phát ban thành dịch do bọ chét (sốt chuột) 1078
Sốt phát ban do mò truyền (sốt Tsutsugamushi) 1079
Sốt đốm 1080
Sốt đốm xuất huyết vùng núi Rocky 1080
Bệnh đậu do Rickettsia 1082
Sốt do ve 1083
Các bệnh giống rickettsia và bệnh do các rickettsia khác 1084
Bệnh do Ehrlichiae . 1084
Sốt Q 1084
Hội chứng Kawasaki 1087

16. Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn và Chlamydia gây ra 1089

BS. Henry F. Chambers; ThS. Nguyễn Văn Bàng

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn gram dương 1089
Nhiễm khuẩn do liên cầu 1089
Viêm họng 1089
Nhiễm khuẩn da do liên cầu 1091
Các nhiễm khuẩn khác do liên cầu nhóm A 1093
Nhiễm khuẩn do liên cầu ngoài nhóm A 1094
Nhiễm khuẩn do các cầu khuẩn ruột 1095
Nhiễm khuẩn do phế cầu 1095
Viêm phổi do phế cầu 1095
Viêm màng não do phế cầu 1098
Nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng 1100
Nhiễm khuẩn da và mô mềm 1100
Viêm tuỷ xương 1101
Nhiễm tụ cầu khuẩn huyết 1103
Hội chứng sốc nhiễm độc 1104
Nhiễm khuẩn do tụ cầu không tiết coagulase 1104
Các bệnh do trực khuẩn clostridium 1106
Hoại tử sinh hơi (hoại tử cơ do trực khuẩn clostridium) 1106
Bệnh uốn ván 1107
Ngộ độc clostridium botulinum (Ngộ độc đồ hộp) 1110
Bệnh than 1111
Bệnh bạch hầu 1112
Bệnh do vi khuẩn Listeria 1114
Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn 1115
Nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm 1125
Ho gà (Nhiễm khuẩn Bordetella pertussis) 1125
Viêm màng não do não mô cầu 1126
Nhiễm khuẩn do Hemophilus influenzae 1129
Nhiễm khuẩn do Moraxella catarrhalis 1130
Bệnh do Legionnella 1131
Vãng khuẩn huyết và nhiễm trùng huyết do vi khuẩn gram âm 1132
Các bệnh do Salmonella 1135
Sốt do bệnh đường ruột (thương hàn) 1135
Viêm dạ dày - ruột do Salmonella 1138
Vãng khuẩn huyết do Salmonella 1138
Bệnh lỵ trực trùng 1139
Viêm dạ dày -ruột do Escherichia coli 1140
Bệnh tả 1141
Các bệnh nhiễm khuẩn do các loài Vibrio khác gây nên 1142
Bệnh do các loài campylobacter gây ra 1143
Bệnh do Brucella 1144
Bệnh do Tularemia 1146
Bệnh dịch hạch 1147
Các bệnh do lậu cầu khuẩn 1149
Bệnh hạ cam 1152
U hạt vùng bẹn 1152
Bệnh do các loài vi khuẩn Bartonella 1153
Bệnh mèo cào 1154
Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí 1154
Các bệnh do nấm Actinomyces 1158
Bệnh do Nocardia 1160
Các bệnh nhiễm khuẩn do Mycobacteria 1160
Các bệnh do Mycobacteria không điển hình, không phải là lao 1160
Viêm màng não do lao 1166
Bệnh phong 1168
Các bệnh nhiễm khuẩn do Chlamydia 1170

Các bệnh do Chlamydia trachomatis 1170
Bệnh u hạt lympho hoa liễu 1170
Viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do Chlamydia 1172
Chlamydia psittaci và bệnh sốt vẹt (Bệnh truyền nhiễm của chim) 1173
Bệnh do Chlamydia pneumoniae chủng TWAR 1174

17. Các bệnh nhiễm xoắn khuẩn 1175

TS. Richard A. Jacobs; ThS. Phạm Thanh Thủy

Giang mai 1175
Diễn biến tự nhiên và các nguyên tắc chẩn đoán và điều trị 1175
Các giai đoạn lâm sàng của giang mai 1188
Giang mai tiên phát 1188
Giang mai thứ phát 1189
Giang mai tái phát 1190
Giang mai yên lặng (ẩn) muộn 1191
Giang mai muộn (giang mai kỳ ba) 1192
Giang mai ở bệnh nhân nhiễm HIV 1197
Giang mai ở phụ nữ mang thai 1199
Giang mai bẩm sinh 1199
Bệnh xoắn khuẩn không lây qua đường tình dục 1201
Bệnh ghẻ cóc (Frambesia) 1202
Pinta 1202
Giang mai lưu hành địa phương 1203
Các bệnh nhiễm xoắn khuẩn khác 1203
Sốt hồi quy 1203
Sốt do chuột cắn (Sốt chuột cắn do xuắn khuẩn, bệnh Sodocu) 1205
Bệnh do Leptospira 1206
Bệnh Lyme (Nhiễm Borrelia Lyme) 1209

18. Bệnh truyền nhiễm do ký sinh đơn bào và giun sán 1223

BS. Robert S. Goldsmith; BS. Phạm Thanh Thủy

Bệnh do ký sinh đơn bào 1223
Bệnh do Trypanosoma châu Phi 1223
Bệnh do trypanosoma Châu Mỹ 1228
Bệnh do amip 1231
Bệnh do các amip gây bệnh không ký sinh 1243
Bệnh do babesia 1245
Bệnh do balantidium 1247
Nhiễm coccidium và microsporidia: bệnh do cryptos poridium, bệnh do isospora, bệnh do cyclospora và bệnh do sarcocystis 1248
Bệnh do giardia 1254
Bệnh do leishmania 1258
Nhiễm leishmania nội tạng (Kala Azar) 1262
Nhiễm leishmania da 1264
Bệnh do leishmania ở da và niêm mạc 1267
Sốt rét 1268
Bệnh do toxoplasma 1291
Bệnh giun sán 1298
Bệnh sán lá 1298
Bệnh sán máng (nhiễm schistosoma) 1298
Nhiễm sán lá ruột (fasciolopsiasis) 1306
Nhiễm sán lá gan (fascioliasis) 1307
Nhiễm sán lá gan clonorchis và opisthorchis (clonorchiasis và opisthorchiasis) 1309
Nhiễm sán lá phổi (paragonimiasis) 1311
Các bệnh nhiễm sán dây 1313
Nhiễm sán dây 1313
Bệnh do ấu trùng sán lợn (cysticercus) 1318
Bệnh do ấu trùng sán echinococus 1324
Bệnh nang túi 1324
Bệnh nang chùm 1330
Nhiễm giun tròn 1331
Nhiễm giun anisakia 1331
Nhiễm giun angiostrongylus 1333
Nhiễm giun angiostrongylus cantonensis 1333
Nhiễm giun angiostrongylus costariensis 1334
Bệnh giun đũa 1335
Bệnh ấu trùng di trú ở da 1339
Bệnh giun rồng 1340
Bệnh giun kim 1342
Bệnh giun chỉ 1345
Bệnh giun gnathostoma 1349
Bệnh giun móc 1350

Bệnh giun chỉ loa loa 1354
Bệnh giun chỉ onchocerca 1356
Bệnh giun lươn 1359
Bệnh giun xoắn 1364
Bệnh giun tóc 1369
Bệnh ấu trùng di trú nội tạng 1370

19. Các bệnh nhiễm trùng do nấm 1375

BS. Richard J. Hamill; BS. Nguyễn Minh Hà

Bệnh nấm Candida 1375
Bệnh nấm Histoplasma 1378
Bệnh nấm Coccidioides immitis 1381
Bệnh phổi do Pneumocystis carinii 1384
Bệnh nấm Cryptococcus neoformans 1389
Bệnh nấm Aspergillus 1392
Bệnh nấm Mucor 1393
Bệnh nấm Blastomyces 1394
Bệnh nấm Blastomyces vùng Nam Mỹ 1395
Bệnh nấm Sporotrichum 1396
Các nhiễm trùng do Penicillium marneffei 1396
Nhiễm nấm da kéo dài 1397
U nấm (Mycetoma) 1397
Các dạng nấm gây nhiễm trùng cơ hội khác 1398
Điều trị chống nấm 1399

20. Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh 1401

TS. BS. Richard A.Jacobs, DS. B.Joseph Guglielmo; BS. Trần Thị Phương Thuý.

Các penicillin 1419
Các penicillin tự nhiên 1420
Các penicillin phổ rộng 1422
Các penicillin kết hợp với các chất ức chế β-lactamase 1423
Các penicillin kháng penicillinase 1424
Tác dụng phụ của các penicillin 1425
Các cephalosporin 1426
Các cephalosporin thế hệ thứ nhất 1432
Các cephalosporin thế hệ thứ hai 1436
Các cephalosporin thế hệ thứ ba và thứ tư 1437
Các tác dụng phụ của các cephalosporin 1439
Các thuốc beta - lactam khác 1440
Nhóm erythromycin (các macrolid) 1442
Các azalid 1443
Nhóm tetracyclin 1445
Cloramphenicol 1447
Các aminoglycosid 1449
Streptomycin 1452
Neomycin và kanamycin 1452
Amikacin 1453
Gentamicin 1454
Tobramycin 1454
Spectinomycin 1455
Các polymyxin 1455
Các thuốc kháng lao 1455
Isoniazid 1456
Ethambutol 1457
Rifampin và rifabutin 1457
Streptomycin 1459
Pyrazinamid 1459
Cách kết hợp liều cố định 1460
Các thuốc để chọn lựa thay thế trong điều trị lao 1460
Các sulfonamid và các thuốc kháng folat 1461
Các sulfon dùng trong điều trị bệnh phong 1465
Các thuốc chuyên dùng kháng khuẩn 1466
Bacitracin 1466
Mupirocin 1466
Clindamycin 1467
Metronidazol 1468
Vancomycin 1469
Streptogramin 1471
Các Quinolon 1471
Pentamidin và Atovaquon 1475
Các thuốc sát khuẩn đường niệu 1476
Nitrofurantoin 1476
Fosfomycin 1477
Các thuốc làm toan hoá nước tiểu 1477
Các thuốc tác dụng toàn thân trong nhiễm khuẩn đường niệu 1477
Các thuốc chống nấm 1478
Amphotericin B 1478

Griseofulvin 1480
Nystatin 1481
Flucytosin 1482
Natamycin 1482
Terbinafin 1482
Các imidazol và triazol kháng nấm 1483
Hoá trị liệu kháng virus 1487

21. Những rối loạn do các tác nhân vật lý .. 1497

BS. Richard Cohen, BS. Brent R. W. Moelleken; DS. Võ Văn Bình

Các rối loạn do lạnh 1497
Hạ thân nhiệt 1498
Hạ nhiệt chân tay 1502
Cước 1503
Tê cóng 1503
Hội chứng dầm nước 1506
Các rối loạn do nóng 1507
Các hội chứng đặc hiệu do tiếp xúc với nóng 1508
Bỏng 1512
Phân loại 1512
Các phản ứng toàn thân đối với tổn thương bỏng 1515
Xử trí ban đầu 1516
Hồi sức thể dịch 1517
Vết thương bỏng 1518
Hỗ trợ bệnh nhân 1520
Sốc điện 1521
Các phản ứng bức xạ ion hoá 1523
Tác động cấp tính (tức thì) của bức xạ ion hoá trên các mô bình thường. 1524
Các tác động mạn tính (muộn) của các liều quá cao bức xạ ion hoá 1527
Đuối nước 1528
Các rối loạn khác do các tác nhân vật lý 1531
Bệnh do giảm áp và bệnh rối loạn áp suất 1531
Say núi 1533
Tác động y học của việc đi máy bay và sự lựa chọn của bệnh nhân để đi máy bay 1536

22. Ngộ độc .. 1541

Bs. Kent R. Olson; Ths. Nguyễn Văn Bàng

Đánh giá sơ bộ bệnh nhân ngộ độc hoặc dùng thuốc quá liều 1541
Biểu hiện lâm sàng 1542
Hôn mê 1542
Hạ thân nhiệt 1544
Tụt huyết áp 1545
Tăng huyết áp 1546
Rối loạn nhịp tim 1546
Co giật 1547
Tăng thân nhiệt 1548
Thuốc giải độc và cách điều trị khác 1549
Thuốc giải độc 1549
Loại bỏ chất độc khỏi da 1549
Loại bỏ chất độc ra khỏi mắt 1551
Loại bỏ chất độc ra khỏi đường tiêu hoá 1551
Chẩn đoán ngộ độc 1555
Khám thực thể 1556
Những xét nghiệm trên lâm sàng giúp xử trí ngộ độc 1557
Khoảng trống thẩm thấu 1557
Khoảng trống anion 1557
Xét nghiệm độc chất học 1558
Chụp X quang bụng 1560
Điều trị một số ngộ độc đặc biệt thường gặp 1561
Acetaminophen 1561
Các acid ăn mòn 1563
Các chất kiềm 1564
Amphetamin và cocain 1565
Các thuốc chống đông máu 1567
Các thuốc chống co giật 1568
Asen 1569
Atropin và các chất kháng tiết cholin 1570
Thuốc chẹn tiết adrenalin 1571
Các thuốc chẹn kênh calci 1572
Carbon monoxid 1572
Các chất hoá học trong chiến tranh 1574
Các thuốc diệt côn trùng chứa clo 1574
Clonidin và các thuốc hạ huyết áp ức chế giao cảm khác 1575
Cocain 1576
Cyanid 1576
Digitalis và các glycosid trợ tim khác 1577
Ethanol, barbiturat, benzodiazepin và các thuốc an thần gây ngủ khác 1579
Gamma hydroxybutyrat 1580

Sắt 1580
Isoniazid 1582
Chì 1582
LSD và các chất gây ảo giác khác 1584
Thuỷ ngân 1585
Methanol và ethylen glycol 1586
Những chất tạo methemoglobin máu 1587
Những chất ức chế enzym monoamin oxydase 1588
Nấm độc 1589
Thuốc phiện 1592
Paraquat (thuốc diệt cỏ) 1593
Các thuốc trừ sinh vật hại ức chế cholinesterase 1593
Các sản phẩm chưng cất dầu mỏ và các dung môi 1595
Phencyclidin 1596
Các phenothiazin và các thuốc chống loạn thần khác 1597
Quinidin và các thuốc chống loạn nhịp tim 1598
Các salicylat 1599
Ngộ độc hải sản 1600
Rắn cắn 1602
Nhện cắn và bọ cạp đốt 1603
Theophyllin 1603
Thuốc chống trầm cảm ba vòng 1605

23. Di truyền y học 1607

TS. BS. Reed E. Pyeritz; DS. Võ Văn Bình; BS. Đặng Phương Liên; BS. Lê Kim Trang

Nhập môn di truyền Y học 1607
Gen và nhiễm sắc thể 1609
Đột biến 1611
Các gen trong cơ thể 1613
Các gen trong gia đình 1614
Các rối loạn có nguyên nhân đa yếu tố 1621
Các sai lạc nhiễm sắc thể 1622
Các kỹ thuật di truyền y học 1624
Di truyền học tế bào 1624
Di truyền học hóa sinh 1627
Phân tích ADN 1630
Chẩn đoán trước khi sinh 1633
Bướu tân sinh: Phân tích nhiễm sắc thể và ADN 1636
Một số rối loạn di truyền 1641
Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn 1641
Alkapton niệu 1644
Hội chứng Down 1644
Bệnh Gaucher 1645
Homocystin niệu 1646
Homocystein và bệnh tắc động mạch 1647
Hội chứng Klinefelter 1648
Hội chứng Marfan 1648

23. Phụ lục: Theo dõi thuốc điều trị và khoảng biến đổi xét nghiệm 1651

TS. BS. Diana Nicoll - BS. Kim Liên

Bảng 1. Theo dõi thuốc điều trị
Bảng 2. Khoảng biến đổi của các test thường dùng

Đánh giá trước phẫu thuật 1

BS. Joshua S.Adler, BS. Lee Goldman
BS. Nguyễn Hải Yến

Mỗi năm ở Mỹ có hàng chục triệu bệnh nhân trải qua phẫu thuật cần gây mê toàn thân hoặc gây tê ngoài màng cứng. Một tỷ lệ không cân xứng những bệnh nhân này là trên 65 tuổi. Hầu hết bệnh nhân đều không có các biến chứng của thủ thuật hoặc gây mê. Tuy nhiên, khoảng 3-10% bệnh nhân phải chịu những biến chứng mà đa số là biến chứng tim, phổi hoặc nhiễm trùng.

Vai trò của người tư vấn y tế bao gồm định rõ tình trạng bệnh nhân, đánh giá mức độ nặng và tính ổn định của những tình trạng này, đưa ra nguy cơ phẫu thuật và khuyến cáo đánh giá trước phẫu thuật để làm giảm nguy cơ phẫu thuật.

NHỮNG ẢNH HƯỞNG SINH LÝ CỦA GÂY MÊ VÀ PHẪU THUẬT

Những biến chứng của gây mê và phẫu thuật phần lớn là hậu quả của những ảnh hưởng sinh lý đã biết. Cả gây mê toàn thân và gây tê ngoài màng cứng thường gây giãn mạch ngoại biên và thường gặp nhất trong gây mê toàn thân là làm giảm co cơ tim. Những ảnh hưởng này thường dẫn đến hạ huyết áp tương đối, thoáng qua hoặc ít gặp hơn là hạ huyết áp kéo dài. Giảm thể tích khí lưu thông (Vt) do gây mê và gây tê ngoài màng cứng có thể đóng các đường dẫn khí nhỏ và dẫn đến xẹp phổi. Mức epinephrin và norepinephrin tăng trong phẫu thuật và vẫn còn tăng trong vòng 1 hoặc 2 ngày sau. Nói chung mức cortisol tăng trong 1-3 ngày và mức hormon chống bài niệu có thể tăng kéo dài một tuần sau phẫu thuật.

Không có bằng chứng rằng gây tê ngoài màng cứng hoặc tuỷ sống có ưu thế hơn gây mê toàn thân về mặt cung lượng tim hoặc kết quả phẫu thuật chung. Nhìn chung, lựa chọn kỹ thuật hoặc thuốc là tuỳ vào bác sỹ gây mê.

ĐÁNH GIÁ TRÊN BỆNH NHÂN KHÔNG TRIỆU CHỨNG

Những bệnh nhân không có các vấn đề y học, đặc biệt là bệnh nhân dưới 50 tuổi, có nguy cơ bị biến chứng phẫu thuật thấp. Đánh giá trước phẫu

thuật ở những bệnh nhân này gồm bệnh sử và khám thực thể đầy đủ. Đặc biệt nhấn mạnh đánh giá tình trạng chức năng, khả năng gắng sức, và các triệu chứng, dấu hiệu tim phổi để cố gắng phát hiện bệnh chưa được chẩn đoán trước đó (đặc biệt là bệnh tim phổi), do đó có thể cần phải đánh giá sâu hơn trước phẫu thuật. Ngoài ra, cần khai thác tiền sử chảy máu (bảng 1-1) để phát hiện các rối loạn này có thể góp phần làm mất máu nhiều trong phẫu thuật.

Xét nghiệm thường qui trên những bệnh nhân có tiền sử và khám thực thể. Không phát hiện các vấn đề y học rõ ràng bao gồm ghi điện tim (ECG) ở 12 đạo trình cho nam giới trên 40 tuổi và phụ nữ trên 50 tuổi, đặc biệt để phát hiện bằng chứng của nhồi máu hoặc thiếu máu cục bộ cơ tim tiềm ẩn. Xét nghiệm bổ sung cho những bệnh nhân khoẻ mạnh không triệu chứng là không có giá trị và không được khuyến khích. Tuy nhiên, đánh giá trước phẫu thuật có thể giúp thực hiện các xét nghiệm khác như là một phần của đánh giá sức khoẻ thường qui (xem chương 1, tập I).

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ VỀ TIM

Các biến chứng về tim của phẫu thuật ngoài tim có lẽ là nguyên nhân chính của bệnh và tử vong do phẫu thuật. Vì vậy, vấn đề này là lĩnh vực nghiên cứu tích cực của y học liên quan đến phẫu thuật. Biến chứng tim quan trọng nhất do phẫu thuật là nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, và tử vong do tim. Bệnh nhân nhiều tuổi, có bệnh mạch vành trước đó và suy tim sung huyết là những yếu tố nguy cơ chính dẫn đến những biến chứng này.

Bệnh động mạch vành

Khoảng một triệu bệnh nhân trải qua phẫu thuật mỗi năm có biến chứng tim; 50.000 những bệnh nhân này bị nhồi máu cơ tim. Những bệnh nhân không có bệnh mạch vành có nguy cơ rất thấp (< 0,5%) bị biến chứng thiếu máu cục bộ cơ tim do phẫu thuật. Còn những bệnh nhân có bệnh mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ (như định nghĩa trong bảng 1-2) tăng nguy cơ bị biến chứng tim do phẫu thuật gấp từ 5 đến 50 lần.

Nguy cơ ước tính của các biến chứng tim ở bệnh nhân có bệnh mạch vành có thể được xác định rõ hơn qua đánh giá mức độ nặng của các triệu chứng đau thắt ngực, dùng các chỉ số đa yếu tố, và sử dụng đúng đắn các xét nghiệm không gây chảy máu đối với tình trạng thiếu máu cục bộ. Mức độ nặng của các triệu chứng đau thắt ngực được đánh giá chính xác nhất bằng thang điểm chuẩn trình bày trong bảng 1-3. Các chỉ số đa yếu tố kết hợp các thông số lâm sàng để ước tính nguy cơ toàn bộ của các biến chứng tim. Hai

trong các chỉ số thường được sử dụng nhất được chỉ ra ở bảng 1-4. Chú ý rằng những chỉ số này là hoàn toàn tương tự với mức ảnh hưởng tương đối với mức độ nặng của bệnh động mạch vành và suy tim sung huyết. Cả hai chỉ số đều biến đổi ở từng bệnh nhân.

Bảng 1-1. Hỏi tiền sử chảy máu trước phẫu thuật[1]

1. Bạn đã bao giờ bị chảy máu trong thời gian dài hoặc sưng lưỡi, miệng sau nhổ răng hoặc cắn vào lưỡi, má hoặc môi chưa ?
2. Bạn có bị bầm tím rộng hơn đồng bạc mà không thể nhớ bạn bị tổn thương bao giờ và như thế nào không ?
3. Lại tiếp tục chảy máu sau ngày nhổ răng không ?
4. Đã từng chảy máu sau phẫu thuật và khó cầm máu? Bạn có bầm tím bất thường quanh vùng phẫu thuật hoặc tổn thương không ?
5. Có họ hàng có vấn đề về chảy máu bất thường hoặc chảy máu sau phẫu thuật không ?

[1]Được phép trích của Rapoport SI: Preperative hemostatic evaluation. Blood 1982; 61: 229.

Bảng 1-2. Những bệnh nhân có bệnh động mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ[1]

1. Tiền sử nhồi máu cơ tim
2. Bằng chứng của bệnh mạch vành trên chụp mạch
3. Bằng chứng của thiếu máu cục bộ trên xét nghiệm không gây chảy máu trước đó
4. Cơn đau thắt ngực điển hình
5. Bệnh mạch máu ngoại vi

[1]Được phép trích của Ashton CM & CS: The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med 1993; 118: 504

Bảng 1-3. Phân loại đau thắt ngực theo Hội Tim mạch Canada[1]

1. Hoạt động thể lực hàng ngày, như đi bộ và leo cầu thang không gây đau thắt ngực. Đau xảy ra khi gắng sức mạnh hoặc nhanh hoặc kéo dài do công việc hoặc giải trí.
2. Hạn chế nhẹ hoạt động hàng ngày. Đau ngực xảy ra khi đi bộ hoặc leo cầu thang nhanh, lên dốc, đi bộ hoặc leo cầu thang sau bữa ăn, hoặc chỉ trong vài giờ sau khi thức dậy. Đau ngực xuất hiện khi đi bộ trên hai quãng đường hoặc leo trên một dãy cầu thang.
3. Hạn chế rõ rệt hoạt động thể lực hàng ngày. Đau ngực xảy ra khi đi bộ một hoặc hai đoạn đường và leo một dãy cầu thang.
4. Không thể thực hiện bất kỳ hoạt động thể lực nào mà không có khó chịu; đau ngực có thể xuất hiện cả lúc nghỉ ngơi

[1]Được phép trích của Campeau L: Grading of angina pectoris [Letter.]. Circulation 1975; 54:522.

Bảng 1-4. Các chỉ số nguy cơ tim đa yếu tố[1]

Yếu tố nguy cơ	Điểm	Giải thích
Gold man và CS Trên 70 tuổi	5	Loại1: 0 - 5 điểm= nguy cơ thấp Loại 2: 6 - 12 điểm = nguy cơ trung bình Loại 3: 13 - 25 điểm nguy cơ cao Loại 4: >26 điểm nguy cơ cao
NMCT trong 6 tháng trước	10	
Tiếng ngựa phi S_3 hoặc giãn tĩnh mạch cổ	11	
Hẹp lỗ động mạch chủ nặng	3	
Nhịp bất thường hoặc NTT nhĩ trên ECG lần cuối trước phẫu thuật	7	
>5 NTT nhĩ /phút ở bất kỳ thời điểm nào trước phẫu thuật	7	
PO_2<60 hoặc PCO_2>50mmHg; K^+<3 hoặc HCO_3^-<20mEq/L; BUN>50 hoặc Cr>3mg/dL; AST bất thường, các dấu hiệu của bệnh gan mạn, hoặc liệt giường không do tim; hoặc phẫu thuật trong ổ bụng, lồng ngực hoặc động mạch chủ	3	
Phẫu thuật cấp cứu	4	
Detsky và CS		
NMCT trong 6 tháng trước	10	<15 điểm: Nguy cơ thấp >15 điểm: Nguy cơ cao
NMCT trên 6 tháng trước	5	
Đau thắt ngực theo CCS:		
Loại III	10	
Loại IV	20	
Đau thắt ngực không ổn định 6 tháng trước	10	
Phù phổi phế nang		
Trong vòng 1 tuần	10	
Phù phổi đêm trước	5	
Nghi ngờ hẹp lỗ động mạch chủ nguy kịch	20	
Nhịp bất thường hoặc nhịp xoang, cùng với NTT nhĩ trên ECG lần cuối trước phẫu thuật	5	
>5 NTT nhĩ /phút ở bất kỳ thời điểm nào trước phẫu thuật	5	
Tình trạng toàn thân xấu		
Trên 70 tuổi	5	
Phẫu thuật cấp cứu	10	

AST: aspartat aminotransferase; BUN : urê nitơ máu; Cr : Creatinin; ECG : Điện tâm đồ; NMCT : Nhồi máu cơ tim

NTT nhĩ : Ngoại tâm thu nhĩ; NTT thất : Ngoại tâm thu thất; CCS: Canadian Cardiovascular Society : Hội tim mạch Canada

[1]. Được phép trích của Goldman L. vàCS: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N. Engl J.Med 1977; 297: 845; và cuả Detsky AS và CS. Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. J.Gen Intern Med 1986; 1:211.

Những bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ, được định nghĩa như đau thắt ngực loại 1 hoặc 2 của Hội tim mạch Canada (Canadian Cardiovascular Society - CCS), và điểm số thấp hoặc trung bình của một trong số các chỉ số đa yếu tố là có nguy cơ thấp bị các biến chứng tim. Những bệnh nhân có triệu chứng nặng, đau thắt ngực loại 3 và 4 theo CCS hoặc có số điểm cao của chỉ số đa yếu tố lại có nguy cơ biến chứng tim cao. Các xét nghiệm thiếu máu cục bộ không gây chảy máu ở tất cả các nhóm bệnh nhân này là không thể cải thiện được độ chính xác của đánh giá nguy cơ lâm sàng. Tuy nhiên, những bệnh nhân nguy cơ cao kể cả đã được xếp lịch phẫu thuật ngoài tim là những người sẽ làm xét nghiệm thiếu máu cục bộ không gây chảy máu cũng nên làm xét nghiệm này vì sau khi xét nghiệm có thể phải làm thủ thuật tái tạo mạch.

Khi bệnh sử y học của bệnh nhân là không đáng tin cậy hoặc khi các tình trạng mạch máu hoặc chỉnh hình hạn chế nghiêm trọng hoạt động thể lực thì có thể xem xét sử dụng thử nghiệm tim không gây chảy máu. Ở những bệnh nhân có thể gắng sức thì điện tâm đồ lúc gắng sức có thể rất có ích. Những bệnh nhân không có thiếu máu cục bộ hoặc trên 85% của nhịp tim tiên đoán tối đa sẽ có nguy cơ thấp bị biến chứng tim do phẫu thuật.

Với những bệnh nhân không thể gắng sức, đánh giá tiêu chuẩn lâm sàng có thể giúp xác định khả năng cao nhất từ xét nghiệm không gây chảy máu. Tiêu chuẩn này được đưa ra ở bảng 1-5. Những bệnh nhân không có những tiêu chuẩn nói trên và có số điểm của chỉ số đa yếu tố thấp sẽ có ít nguy cơ bị biến chứng tim. Những bệnh nhân có 3 hoặc trên 3 tiêu chuẩn hoặc số điểm cao của chỉ số là có nguy cơ cao. Xét nghiệm không gây chảy máu trong hai nhóm này dường như không cải thiện được độ chính xác của việc đánh giá nguy cơ. Thử nghiệm không gây chảy máu đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ bằng chụp nhấp nháy dipyridamol-thallium hoặc điện tâm đồ gắng sức bằng dobutamin có giá trị nhất ở những bệnh nhân có 1 hoặc 2 tiêu chuẩn lâm sàng hoặc số điểm trung bình của chỉ số . Hình quét dipyridamol-thallium bình thường dự báo nguy cơ thấp bị biến chứng (có thể so sánh với những bệnh nhân có đánh giá lâm sàng nguy cơ thấp), còn bằng chứng của sự phân bố lại thallium giúp dự báo nguy cơ cao hơn (có thể so sánh với những bệnh nhân có nguy cơ cao trên đánh giá lâm sàng)

Tương tự, nhiều nghiên cứu suốt 3 năm qua đã chỉ ra rằng ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình qua đánh giá lâm sàng, sự hiện hữu của sóng bất

thường vùng vách do stress trên điện tâm đồ tiên đoán nguy cơ cao bị biến chứng tim. Nếu thiếu sóng bất thường này tiên đoán nguy cơ thấp. Có thể so sánh khả năng dự đoán của chụp nhấp nháy bằng dipyridamol-thallium và điện tâm đồ gắng sức bằng dobutamin. Bằng chứng của thiếu máu cục bộ trên theo dõi điện tâm đồ liên tục trước phẫu thuật đi kèm với biến chứng tim do phẫu thuật. Theo dõi tình trạng thiếu máu cơ tim cục bộ 24-48 giờ trước phẫu thuật có thể có giá trị nhất ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình trên lâm sàng. Tuy nhiên, sự áp dụng thực tế bị hạn chế bởi nhu cầu ECG cơ bản bình thường và thời gian làm xét nghiệm tối thiểu là 24 giờ. Cách tiếp cận chung để đánh giá và làm thử nghiệm cho những bệnh nhân bị bệnh mạch vành được trình bày ở bảng 1-6.

Bảng 1-5. Tiêu chuẩn lâm sàng liên quan với biến chứng tim ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu[1]

1. Tiền sử nhồi máu cơ tim
2. Sóng Q trên ECG
3. Tiền sử đau thắt ngực
4. Tiền sử loạn nhịp thất cần điều trị
5. Đái tháo đường

[1]Được phép trích của Eagle KA và CS: Combinding clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 1989; 110: 859.

Bảng 1-6. Cách tiếp cận chung đối với những bệnh nhân đau thắt ngực[1]

1. Đánh giá dung tích chức năng qua tiền sử
2. Nếu tiền sử đáng tin cậy và bệnh nhân đau thắt ngực loại I hoặc II theo CCS thì nguy cơ của phẫu thuật là thấp.
3. Nếu tiền sử không đáng tin cậy, làm nghiệm pháp gắng sức
4. Nếu tiền sử không đáng tin cậy hoặc không có giá trị và bệnh nhân không thể gắng sức, chụp nhấp nháy bằng dipyridamol-thallium, theo dõi tình trạng thiếu máu cục bộ ngoại trú hoặc làm điện tâm đồ khi gắng sức.

[1]Được phép trích của Goldman L: Cardiac risk in noncardiac surgery: An update. Anesth Analg 1995; 80: 810.

Xử trí trước phẫu thuật những bệnh nhân có bệnh mạch vành

A. Những bệnh nhân bị bệnh mạch vành có nguy cơ thấp

Những bệnh nhân trong nhóm này có khoảng 4% nguy cơ nhồi máu cơ tim và tỷ lệ tử vong khoảng 1%. Kết quả của thử nghiệm đăng ký CASS chỉ ra rằng những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật nối tắt động mạch vành trước đó sẽ có nguy cơ thấp hơn bị các biến chứng tim khi phẫu thuật ngoài tim sau đó so sánh với những bệnh nhân tương tự được điều trị nội khoa. Tuy nhiên, điều này không thể giải thích như là chỉ định cho dùng thủ thuật tái tạo mạch dự phòng. Việc áp dụng chụp mạch vành và tái tạo mạch ở những bệnh nhân này tuỳ thuộc vào hai yếu tố: sự cần kíp của phẫu thuật và liệu bệnh nhân có những chỉ định cho đánh giá như vậy không bất kể phẫu thuật theo lịch không. Ước tính tỷ lệ tử vong của phẫu thuật nối tắt mạch vành là 1,5%; do vậy áp dụng thủ thuật dự phòng này trước phẫu thuật theo lịch là không thể làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân sẽ phải chụp mạch vành và tái tạo mạch sau đó mà có kế hoạch sẽ phẫu thuật thì khôn ngoan hơn là bắt đầu bằng những phẫu thuật này trước phẫu thuật theo lịch khi có điều kiện. Số liệu về thủ thuật tạo hình mạch vành lòng mạch xuyên qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA) gợi ý rằng không có đủ sự khác biệt với phẫu thuật nối tắt mạch vành về khía cạnh áp dụng trước phẫu thuật theo lịch, mặc dù PTCA thích hợp hơn trong những tình huống mà thủ thuật tái tạo mạch vành phải đi trước phẫu thuật tương đối cấp cứu.

Các thuốc chống đau thắt ngực trước phẫu thuật bao gồm các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci và các nitrat, cần được tiếp tục dùng trước phẫu thuật và trong thời kỳ hậu phẫu. Việc dùng thuốc chẹn beta dự phòng ngay trước phẫu thuật cho thấy là làm giảm thiếu máu cục bộ cơ tim trong lúc phẫu thuật và có thể làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim do phẫu thuật. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mới đây, có đối chứng với nhóm dùng placebo thấy việc sử dụng atenolol dự phòng ngay trước phẫu thuật và tới 7 ngày sau phẫu thuật làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch vào các thời điểm 6 -12 tháng và 24 tháng; Vì vậy thuốc hiện được khuyên dùng cho những bệnh nhân nguy cơ cao. Dự phòng trong phẫu thuật bằng tiêm tĩnh mạch nitroglycerin có thể làm giảm tần suất của thiếu máu cục bộ cơ tim nhưng không được cho là làm giảm tỷ lệ các biến chứng sau phẫu thuật; và cách này được cân nhắc cho những bệnh nhân nguy cơ cao. Hiện còn quá ít hiểu biết về việc dùng thuốc chẹn kênh calci với mục đích dự phòng để đưa ra bất kỳ lời khuyên nào.

B. Những bệnh nhân nguy cơ cao bị bệnh mạch vành

Nên trì hoãn phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này trừ trường hợp cấp cứu để ổn định các triệu chứng thiếu máu cục bộ trước đã. Với những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim cần hoãn phẫu thuật 3-6 tháng sau nhồi máu để ổn định triệu chứng và điều trị có thể làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong và bệnh tật do phẫu thuật. Những bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định cần được đánh giá và điều trị khi có chỉ định theo tình trạng tim trước phẫu thuật và sau đó đánh giá lại về mức độ nặng các triệu chứng và trạng thái chức năng. Những bệnh nhân đau thắt ngực nặng ổn định có thể được xử trí theo nhiều cách. Giống như những bệnh nhân đau thắt ngực nhẹ hơn, những bệnh nhân này có thể tham gia vào phẫu thuật nối tắt mạch vành và nếu có kế hoạch phẫu thuật ngoài tim thì nên bắt đầu bằng đánh giá này trước phẫu thuật theo lịch. Với những bệnh nhân không thích hợp với thủ thuật tái tạo mạch thì một cách tiếp cận khác là dùng các thuốc chống đau thắt ngực và đánh giá lại các triệu chứng của họ. Cách tiếp cận này được coi là có sự cải thiện các triệu chứng tương quan với sự giảm tỷ lệ biến chứng tim do phẫu thuật nhưng giả thuyết này hiện nay chưa được đánh giá rõ ràng. Cách lựa chọn là làm PTCA trước phẫu thuật. Tuy nhiên, người ta vẫn chưa biết rằng liệu cách này có làm giảm một cách hữu hiệu nguy cơ phẫu thuật không. Trong 50 bệnh nhân nguy cơ cao trải qua PTCA trước phẫu thuật thì có 10% bệnh nhân bị biến chứng tim do phẫu thuật lớn.

Suy tim sung huyết và rối loạn chức năng thất trái

Suy tim sung huyết mất bù, biểu hiện bằng tăng áp lực tĩnh mạch cổ, tiếng T3 hoặc bằng chứng của phù phổi trên khám thực thể hoặc chụp X quang ngực, cho thấy tăng rõ rệt nguy cơ phù phổi do phẫu thuật (khoảng 15%) và tử vong do tim là 2-10%. Kiểm soát suy tim sung huyết trước phẫu thuật, bao gồm dùng các thuốc lợi niệu và các thuốc làm giảm hậu gánh, có khả năng làm giảm nguy cơ do phẫu thuật. Không được dùng quá nhiều thuốc lợi niệu vì bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn sẽ dễ bị hạ huyết áp trong lúc phẫu thuật.

Những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái còn bù bị tăng nguy cơ tiến triển phù phổi do phẫu thuật nhưng không tăng nguy cơ bị các biến chứng tim khác. Một nghiên cứu lớn thấy rằng những bệnh nhân mà khả năng bơm của thất trái dưới 50% có tăng nguy cơ tuyệt đối, 12% bị suy tim

sung huyết sau phẫu thuật so với 3% ở những bệnh nhân mà khả năng bơm của thất trái còn trên 50%. Những bệnh nhân này nên duy trì dùng tất cả các thuốc suy tim tới cả ngày phẫu thuật. Những bệnh nhân dùng digoxin và các thuốc lợi niệu cần đánh giá mức digoxin và điện giải huyết thanh thường kỳ trước phẫu thuật bởi vì những bất thường trong các mức này có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp do phẫu thuật. Nên cân nhắc khi làm siêu âm tim hoặc chụp mạch phóng xạ trước phẫu thuật để đánh giá chức năng thất trái cho những bệnh nhân có bằng chứng của rối loạn chức năng thất trái chưa được đánh giá khách quan chức năng thất trái và ở những bệnh nhân mà nguyên nhân của rối loạn chức năng thất trái còn đang nghi ngờ. Phẫu thuật viên và nhà gây mê nên cảnh giác với sự hiện hữu và mức độ nặng của rối loạn chức năng thất trái để đưa ra quyết định thích hợp, kể cả xử trí dịch trước phẫu thuật và theo dõi trong phẫu thuật.

Bệnh van tim

Có vài số liệu về những nguy cơ của bệnh van tim do phẫu thuật độc lập với bệnh mạch vành hoặc suy tim sung huyết đi kèm. Những bệnh nhân bị hẹp lỗ động mạch chủ nặng có triệu chứng tăng rõ rệt nguy cơ các biến chứng tim. Những bệnh nhân này thích hợp cho phẫu thuật thay van hoặc nếu chỉ cần giảm trong thời gian ngắn thì làm thủ thuật tạo hình van bằng bóng trước phẫu thuật theo lịch. Trong một nghiên cứu gần đây, những bệnh hẹp lỗ động mạch chủ không triệu chứng - thậm chí những bệnh nhân mà diện tích lỗ van < $1cm^2$ - thì dung nạp tốt phẫu thuật ngoài tim với tỷ lệ biến chứng không gây tử vong thấp (khoảng 10%). Điều này có thể do gần đây đặt monitoring vào trong cơ thể trong khi phẫu thuật, bao gồm đặt catheter động mạch phổi và siêu âm tim qua thực quản. Tuy nhiên, phẫu thuật ngoài tim ở những bệnh nhân hẹp lỗ động mạch chủ nặng không triệu chứng phải hết sức thận trọng.

Cần định rõ mức độ nặng của các tổn thương van tim trước phẫu thuật để xử trí truyền dịch thích hợp và cân nhắc đặt monitoring vào trong cơ thể khi phẫu thuật. Cũng cần cân nhắc làm siêu âm tim cho những bệnh nhân có tiếng thổi ở tim không giải thích được trước đây để làm các thủ thuật này và nếu có bất thường van tim thì cần dùng kháng sinh dự phòng. Những khuyến cáo đặc hiệu về dự phòng kháng sinh xin xem ở chương 9 tập I.

Loạn nhịp

Một vài nghiên cứu ban đầu trên yếu tố nguy cơ tim cho rằng cả loạn nhịp nhĩ và thất đều là những tiền tố độc lập gây tăng nguy cơ các biến chứng do phẫu thuật. Dữ liệu gần đây chỉ ra những loạn nhịp này thường đi kèm với bệnh tim cấu trúc, đặc biệt bệnh động mạch vành và rối loạn chức năng thất trái. Sự phát hiện loạn nhịp trên đánh giá trước phẫu thuật cần xem xét đánh giá sâu hơn về tim, đặc biệt khi phát hiện bệnh tim cấu trúc có thể làm thay đổi cách xử trí phẫu thuật. Những bệnh nhân bị loạn nhịp mà không có bằng chứng của bệnh tim thì có các nguy cơ rất thấp bị các biến chứng tim do phẫu thuật.

Xử trí những bệnh nhân loạn nhịp trước phẫu thuật phụ thuộc vào các yếu tố độc lập của phẫu thuật theo lịch. Ở những bệnh nhân rung nhĩ, nên kiểm soát nhịp thích hợp. Cần phải kiểm soát nhịp nhanh thất hoặc trên thất có triệu chứng trước phẫu thuật. Không có bằng chứng nào cho rằng việc sử dụng các thuốc chống loạn nhịp để khống chế loạn nhịp không triệu chứng lại làm thay đổi nguy cơ do phẫu thuật.

Không ngoan hơn đối với những bệnh nhân có chỉ định đặt máy tạo nhịp (pacemaker) vĩnh viễn là đặt trước phẫu thuật ngoài tim. Khi phẫu thuật là cấp cứu thì những bệnh nhân này có thể được xử trí bằng tạo nhịp tim tạm thời qua đường tĩnh mạch. Những bệnh nhân bị bloc nhánh không đủ tiêu chuẩn đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn thì không cần tạo nhịp trong khi phẫu thuật.

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp nặng được định nghĩa là khi huyết áp tâm thu trên 180mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110mmHg, là yếu tố dự đoán độc lập các biến chứng tim do phẫu thuật, bao gồm nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết. Tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa ngay trước phẫu thuật đi kèm với huyết áp không ổn định trong lúc phẫu thuật và thiếu máu cơ tim cục bộ không triệu chứng nhưng không phải là yếu tố nguy cơ độc lập của nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim sung huyết. Nên trì hoãn phẫu thuật ở những bệnh nhân tăng huyết áp nặng cho tới khi có thể kiểm soát được huyết áp mặc dù vẫn còn chưa biết rằng liệu nguy cơ biến chứng tim có giảm bằng cách tiếp cận này không. Điều trị tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa trong giai đoạn ngay trước phẫu thuật không làm giảm rõ rệt nguy cơ các biến chứng tim. Tuy nhiên, nên tiếp tục dùng thuốc hạ áp tới tận ngày phẫu thuật và cả ngày phẫu thuật.

Loại phẫu thuật

Các đại phẫu thuật ở ổ bụng, lồng ngực và mạch máu (đặc biệt là phẫu thuật đối với phình động mạch chủ bụng) có khuynh hướng có nguy cơ biến chứng tim sau phẫu thuật cao hơn các thủ thuật khác. Phẫu thuật cấp cứu nhìn chung có biến chứng nhiều hơn phẫu thuật theo lịch. Những thủ thuật có nguy cơ cao thường liên quan với chuyển dịch lớn về thể tích dịch, xuất huyết và giảm oxy huyết, là những yếu tố có thể thúc đẩy các biến chứng tim.

ĐÁNH GIÁ PHỔI TRONG PHẪU THUẬT CẮT BỎ KHÔNG PHẢI Ở PHỔI

Những biến chứng ở phổi sau phẫu thuật ở hầu hết bệnh nhân bao gồm viêm phổi, co thắt phế quản, giảm oxy huyết cần thở oxy, thông khí cơ học kéo dài và xẹp phổi không triệu chứng hoặc sốt. Chẩn đoán xẹp phổi hoặc sốt chiếm tỷ lệ phần trăm rõ rệt (thường > 50%) của các biến chứng phổi sau phẫu thuật ở hầu hết nghiên cứu, nhưng ý nghĩa lâm sàng còn chưa rõ ràng. Nguy cơ tuyệt đối tiến triển biến chứng phổi sau phẫu thuật là từ 6% đến 19% ngoại trừ xẹp phổi không triệu chứng và sốt.

Các yếu tố nguy cơ tiến triển biến chứng phổi sau phẫu thuật

Nhiều yếu tố nguy cơ tiến triển các biến chứng phổi sau phẫu thuật đã được khám phá. Nguy cơ biến chứng phổi là cao nhất ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật tim, vùng ngực, và bụng trên, với tỷ lệ biến chứng đã ghi nhận từ 9% đến 76%. Nguy cơ ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật ở vùng bụng dưới hoặc vùng chậu là từ 2% đến 5% và phẫu thuật ở chi là dưới 1 - 3%. Hiện còn ít dữ liệu về biến chứng phổi trong các thủ thuật mổ nội soi ổ bụng và nội soi lồng ngực. Trên 1500 bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt túi mật qua nội soi với tỷ lệ biến chứng phổi là dưới 1%, thấp hơn nhiều so với cắt túi mật mở.

Ba yếu tố đặc hiệu trên bệnh nhân được cho là làm tăng nguy cơ của các biến chứng phổi sau phẫu thuật là: bệnh phổi mạn tính, bệnh béo phì và sử dụng thuốc lá. Những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) tăng nguy cơ gấp 2-4 lần so với những bệnh nhân không bị COPD. Đánh giá mức độ nặng của COPD bằng các xét nghiệm chức năng phổi không cho thấy cải thiện được việc đánh giá nguy cơ trên lâm sàng ngoại trừ những bệnh nhân có FEV_1 < 500 ml hoặc PCO_2 động mạch > 45mmHg là đặc biệt có nguy cơ cao.

Những bệnh nhân hen tăng nguy cơ co thắt phế quản trong khi đặt hoặc rút ống nội khí quản và trong giai đoạn hậu phẫu. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có chức năng phổi thích hợp ở thời điểm phẫu thuật (qua xác định các triệu chứng, khám thực thể hoặc đo phế dung) thì không tăng nguy cơ biến chứng phổi khác.

Những bệnh nhân bị bệnh béo phì với cân nặng quá 250 lb [1] có nguy cơ viêm phổi sau phẫu thuật cao gần gấp 2 lần so với những bệnh nhân có cân nặng dưới 250 lb. Bệnh béo phì nhẹ không làm tăng nguy cơ biến chứng phổi quan trọng về mặt lâm sàng.

Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng hút thuốc lá đi kèm với tăng nguy cơ tiến triển xẹp phổi sau phẫu thuật. Trong một nghiên cứu đơn, hút thuốc làm tăng gấp đôi nguy cơ bị viêm phổi sau phẫu thuật, thậm chí khi kiểm soát được bệnh phổi cơ bản. Bảng 1-7 nêu tóm tắt các yếu tố nguy cơ đã biết của biến chứng phổi.

Bảng 1-7. Các yếu tố nguy cơ của biến chứng phổi sau phẫu thuật

1. Phẫu thuật vùng bụng trên hoặc lồng ngực
2. Thời gian gây mê kéo dài trên 4 giờ
3. Bệnh béo phì
4. COPD hoặc hen
5. Hút thuốc lá trên 20 năm

Xét nghiệm chức năng phổi và phân tích khí máu động mạch

Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra rằng xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật ở những bệnh nhân không được lựa chọn là không có giá trị trong việc dự đoán các biến chứng phổi sau phẫu thuật. Dữ liệu là đối lập về giá trị của xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân lựa chọn: bệnh béo phì, bệnh nhân bị COPD và những bệnh nhân chịu phẫu thuật vùng bụng trên và lồng ngực. Không có giá trị xét nghiệm chức năng phổi đơn thuần nào lại đưa bệnh nhân đến nguy cơ đối với phẫu thuật cắt bỏ không phải ở phổi. Hiện tại, không thể đưa ra những khuyến cáo chắc chắn về những chỉ định cho việc làm xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu

[1] 1lb (pao) = 453g (chú thích BT)

thuật. Nhìn chung, xét nghiệm này giúp xác định chẩn đoán COPD hoặc hen, để đánh giá mức độ nặng của bệnh phổi đã biết và có lẽ như một phần của đánh giá nguy cơ cho những bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật vùng bụng trên, phẫu thuật tim hoặc phẫu thuật lồng ngực. Trường đại học Y Hoa Kỳ hiện khuyến cáo xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật trình bày trong bảng 1-8.

Đo khí máu động mạch không được khuyên làm theo thường lệ trừ những bệnh nhân có bệnh phổi đã biết hoặc nghi ngờ hạ oxy huyết hoặc tăng CO_2 huyết.

Bảng 1-8. Những hướng dẫn của Trường đại học Y Hoa Kỳ để đo phế dung trước phẫu thuật[1]

1. Cắt phổi
2. Tiền sử phẫu thuật nối tắt mạch vành và hút thuốc hoặc khó thở
3. Tiền sử phẫu thuật vùng bụng trên và hút thuốc hoặc khó thở
4. Phẫu thuật vùng bụng dưới và bệnh phổi không điển hinh2, đặc biệt nếu phẫu thuật kéo dài hoặc là mở rộng.
5. Phẫu thuật khác và bệnh phổi không điển hinh[2], đặc biệt ở những bệnh nhân cần chương trình phục hồi nhanh sau phẫu thuật.

[1]Được phép trích từ: Preoperative pulmonary function testing; American College of physicians. Ann Intern Med 1990; 112: 793

[2]Bệnh phổi không điển hình được định nghĩa như là các triệu chứng phổi hoặc tiền sử bệnh phổi và không có các xét nghiệm chức năng phổi trong 60 ngày

Xử trí trước mổ

Mục đích là làm giảm khả năng của những biến chứng phổi sau phẫu thuật. Bỏ thuốc lá ít nhất 8 tuần trước phẫu thuật làm giảm rõ rệt tỷ lệ các biến chứng phổi ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt mạch vành. Đo phế dung khuyến khích (incentive spirometry) được biết là làm giảm tỷ lệ xẹp phổi sau phẫu thuật và trong một nghiên cứu đơn làm giảm thời gian nằm viện của những bệnh nhân trải qua phẫu thuật ở bụng trên khi áp dụng ít nhất 15 phút, 4 lần/ngày. Tập thở với môi mắm chặt, thở hổng hộc và ho hàng giờ làm giảm tỷ lệ viêm phổi sau phẫu thuật bụng. Những biện pháp này có hiệu quả khi được bắt đầu trước phẫu thuật và tiếp tục 1-4 ngày sau phẫu thuật. Áp lực đường thở dương liên tục dự phòng (prophylatic continuous positive airway pressure - CPAP) và thở áp lực dương

ngắt quãng (intermittent positive pressure breathing - IPPB) không tốt hơn đo phế dung khuyến khích trong việc làm giảm các biến chứng phổi sau phẫu thuật. Giá thành của CPAP & IPPB cao hơn nên không được dùng theo thường lệ.

Có vài bằng chứng rằng tỷ lệ các biến chứng phổi sau phẫu thuật ở những bệnh nhân bị COPD hoặc hen có thể giảm bằng đánh giá chức năng phổi trước phẫu thuật. Những bệnh nhân thở khò khè sẽ tốt hơn khi dùng thuốc giãn phế quản và trong một số trường hợp là các corticosteroid trước phẫu thuật. Các kháng sinh có thể có ích ở những bệnh nhân ho có đờm mủ nếu đờm được làm sạch trước phẫu thuật. Những bệnh nhân dùng theophyllin nên tiếp tục dùng trong và sau khi phẫu thuật: sử dụng theophyllin đường tĩnh mạch khi cần.

ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN BỊ BỆNH GAN

Nhìn chung những bệnh nhân bị bệnh gan nặng được cho là có nguy cơ bệnh tật và tử vong do phẫu thuật tăng lên. Đánh giá trước phẫu thuật thích hợp cần xem xét những ảnh hưởng của thuốc mê và của phẫu thuật lên chức năng gan sau phẫu thuật và của các biến chứng liên quan với gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân có bệnh gan trước đó.

Những ảnh hưởng của gây mê và phẫu thuật lên chức năng gan

Tăng mức aminotransferase huyết thanh sau phẫu thuật lớn. Hầu hết là tăng thoáng qua và không đi kèm với rối loạn chức năng gan. Các nghiên cứu những năm 1960 và đầu những năm 1970 cho thấy những bệnh nhân bị bệnh gan có tăng nguy cơ tương đối của huỷ hoại chức năng gan sau phẫu thuật mặc dù nguy cơ tuyệt đối chưa biết rõ. Các thuốc gây mê toàn thân có thể gây huỷ hoại chức năng gan qua giảm dòng máu tới gan trong lúc phẫu thuật dẫn tới tổn thương như thiếu máu cục bộ. Cần nhớ rằng các thuốc gây tê tuỷ sống và ngoài màng cứng gây giảm tương tự dòng máu ở gan và vì vậy có thể gây tổn thương gan thiếu máu cục bộ. Hạ huyết áp, xuất huyết, thiếu oxy huyết trong lúc phẫu thuật cũng có thể gây tổn thương gan.

Các yếu tố nguy cơ gây biến chứng phẫu thuật

Phẫu thuật trên những bệnh nhân bị bệnh gan nặng đi kèm với hàng loạt các biến chứng, bao gồm xuất huyết, nhiễm trùng, suy thận, bệnh não và tỷ lệ tử vong đáng kể. Hạn chế chính trong việc giải thích những dữ liệu này là không thể xác định sự tham gia của bệnh gan vào việc gây những biến chứng quan sát được độc lập với thủ thuật trong phẫu thuật.

Trong ba nhóm nhỏ bệnh nhân bị viêm gan virus cấp trải qua phẫu thuật ổ bụng thì tỷ lệ tử vong là khoảng 10%. Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt (shunt) hệ cửa mà có bằng chứng của viêm gan do rượu trên sinh thiết trước phẫu thuật thì tỷ lệ tử vong do phẫu thuật tăng rõ rệt. Mặc dù số liệu còn hạn chế nhưng vẫn nên trì hoãn phẫu thuật ở những bệnh nhân viên gan virus cấp hoặc do rượu ít nhất cho tới lúc giải quyết được giai đoạn cấp. Những dữ liệu này không đủ để biện minh cho việc trì hoãn phẫu thuật cấp cứu.

Có một vài dữ liệu về những nguy cơ của phẫu thuật ở những bệnh nhân viêm gan mạn tính. Trong 272 bệnh nhân viêm gan mạn tính trải qua phẫu thuật đối với xuất huyết giãn tĩnh mạch thì tỷ lệ tử vong trong bệnh viện là dưới 2%. Chú ý rằng những bệnh nhân bị xơ gan Child - Pugh loại C (xem chương 3) hoặc mức aminotransferase huyết thanh trên 150 đơn vị/lít được loại trừ. Nguy cơ phẫu thuật ở những bệnh nhân viêm gan mạn và tăng mức aminotransferase huyết thanh không có triệu chứng còn chưa rõ.

Có nhiều dữ liệu về phẫu thuật ở những bệnh nhân xơ gan. Trong vài tình huống, những bệnh nhân xơ gan trải qua phẫu thuật bụng có tỷ lệ biến chứng và tỷ lệ tử vong khá cao (tương ứng 7 - 39% và 7 - 67%). Phẫu thuật đường mật có nguy cơ đặc biệt cao. Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt (shunt) hệ cửa, mức độ rối loạn chức năng gan tương quan với tỷ lệ tử vong do phẫu thuật. Nhìn chung, những bệnh nhân xơ gan Child - Pugh loại A có tỷ lệ vong tương đối thấp (10%) trong khi những bệnh nhân xơ gan loại C có tỷ lệ tử vong khá cao (50%). Ba nghiên cứu gần đây phát hiện những yếu tố nguy cơ của bệnh và tử vong ở những bệnh nhân u gan và xơ gan Child - Pugh loại A hoặc B mà trải qua phẫu thuật cắt gan. Tăng mức alamin aminotransferase (ALT) huyết thanh gấp trên 2 lần bình thường, thử nghiệm xanh indocyanin bất thường, kết quả bất thường chụp nhấp nháy gan bằng technetium 99m trong huyết thanh người chứa galactosyl - albumin đều làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong do phẫu thuật. Những nguy cơ đi kèm với xơ gan của phẫu thuật ngoài ổ bụng còn chưa rõ. Nên tránh phẫu thuật ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng.

ĐÁNH GIÁ VỀ HUYẾT HỌC TRƯỚC PHẪU THUẬT

Một vài rối loạn huyết học nặng có thể có tác động vào kết quả phẫu thuật. Bàn luận chi tiết về xử trí trước phẫu thuật những bệnh nhân có các rối loạn huyết học phức tạp là phạm vi của phần này. Hai tình huống lâm sàng

thường gặp cần tư vấn y khoa là bệnh nhân có thiếu máu trước đó và đánh giá nguy cơ chảy máu.

Vấn đề mấu chốt ở bệnh nhân thiếu máu là xác định nhu cầu đánh giá chẩn đoán trước phẫu thuật và nhu cầu truyền máu. Nếu có thể, nên tiến hành đánh giá chẩn đoán ở bệnh nhân thiếu máu chưa được phát hiện trước phẫu thuật và loại thiếu máu (đặc biệt là bệnh hồng cầu liềm và thiếu máu huyết tán miễn dịch) có thể có những liên quan với xử trí quanh phẫu thuật. Hầu hết dữ liệu gợi ý rằng tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong tăng khi mức hemoglobin trước phẫu thuật giảm, dù không có dữ liệu nào nói rõ hiện hữu của các bệnh trước đó.

Mức hemoglobin dưới 8 hoặc 9g/dL đi kèm với các biến chứng phẫu thuật rõ rệt hơn mức hemoglobin cao hơn. Tuy nhiên, việc xác định nhu cầu truyền máu trước phẫu thuật ở một bệnh nhân phải cân nhắc các yếu tố khác nữa ngoài mức hemoglobin tuyệt đối, bao gồm bệnh tim phổi, loại phẫu thuật và khả năng mất máu do phẫu thuật.

Yếu tố quan trọng nhất trong việc đánh giá nguy cơ chảy máu là tiền sử chảy máu trực tiếp (bảng 1-1). Những bệnh nhân có tiền sử đáng tin cậy và không có những nghi ngờ về chảy máu bất thường trong tiền sử và khám thực thể có rất ít nguy cơ rối loạn chảy máu tiềm ẩn. Các xét nghiệm labô về các tham số cầm máu ở những bệnh nhân này nhìn chung là không cần thiết.

Khi tiền sử chảy máu là không đáng tin cậy hoặc không đầy đủ hoặc khi có dấu hiệu gợi ý có chảy máu trước phẫu thuật thì phải làm đầy đủ đánh giá về cầm máu trước phẫu thuật, trong đó phải bao gồm thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần, số lượng tiểu cầu và thời gian máu chảy.

ĐÁNH GIÁ THẦN KINH HỌC

Mê sảng xảy ra sau đại phẫu thuật ở khoảng 9% bệnh nhân trên 50 tuổi. Mê sảng sau phẫu thuật đi kèm với tỷ lệ cao hơn các biến chứng tim và phổi sau phẫu thuật, hồi phục chức năng kém và kéo dài thời gian nằm viện. Một vài yếu tố trước phẫu thuật có liên quan với tiến triển của mê sảng sau phẫu thuật (bảng 1-9). Những bệnh nhân có ba hoặc hơn các yếu tố này đặc biệt có nguy cơ cao.

Điều quan trọng ở những bệnh nhân nguy cơ cao là tránh sử dụng các thuốc trong giai đoạn sau phẫu thuật có thể làm tăng nguy cơ tiến triển mê sảng, bao gồm meperidin và hầu hết các benzodiazepin.

Đột quị có thể xuất hiện ở 3% bệnh nhân trải qua phẫu thuật tim, phẫu thuật động mạch cảnh hoặc phẫu thuật mạch ngoại vi nhưng chỉ gặp ở dưới 1% tất cả các loại phẫu thuật khác. Tuổi cao, hẹp động mạch cảnh có triệu chứng (đặc biệt khi hẹp>50%), và rung nhĩ sau phẫu thuật là các yếu tố dự đoán độc lập của đột quị sau phẫu thuật. Hầu hết các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tiếng động mạch cảnh không triệu chứng và hẹp động mạch cảnh không triệu chứng có liên quan với tăng ít hoặc không tăng nguy cơ đột quị sau phẫu thuật. Tuy nhiên, trong phẫu thuật nối tắt động mạch vành, tình trạng nghẽn hoặc hẹp động mạch cảnh không triệu chứng thì trên 70% có tăng nguy cơ đột quị cùng bên sau phẫu thuật. Cắt bỏ áo trong động mạch cảnh dự phòng ở hầu hết bệnh nhân bị bệnh động mạch cảnh không triệu chứng là không có lợi. Mặt khác, những bệnh nhân bị bệnh mạch cảnh mà thích hợp cho phẫu thuật cắt bỏ áo trong động mạch cảnh thì nên tiến hành phẫu thuật trước khi phẫu thuật ngoài tim theo kế hoạch (xem chương 11, tập I). Một số bệnh nhân cần cả phẫu thuật tim và động mạch cảnh. Thời gian lý tưởng của hai thủ thuật này là không chắc chắn và tuỳ theo từng bệnh nhân. Nhìn chung, đầu tiên nên nhằm vào tình trạng đe doạ tính mạng và có triệu chứng. Hậu quả xấu về thần kinh là đặc biệt hay gặp sau phẫu thuật nối tắt động mạch vành. Trong một nghiên cứu lớn gần đây, tỷ lệ các biến chứng thần kinh nghiêm trọng(tử vong, đột quị không gây tử vong, sững sờ hoặc hôn mê, mất hoạt động nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ hoặc co giật) là 6,1%. Hậu quả thần kinh đi kèm với tăng rõ rệt tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện lâu hơn. Yếu tố dự đoán quan trọng nhất của hậu quả về thần kinh sau phẫu thuật nối tắt động mạch vành là biểu hiện của xơ vữa động mạch cảnh gốc, tiền sử có bệnh thần kinh, tiền sử có bệnh phổi, và trên 70 tuổi.

Bảng 1-9. Các yếu tố nguy cơ xuất hiện mê sảng sau phẫu thuật [1]

Các yếu tố trước phẫu thuật
Tuổi > 70
Nghiện rượu
Tình trạng nhận thức kém
Tình trạng hoạt động thể chất kém
Mức natri, kali, glucose huyết thanh bất thường rõ rệt [2]
Phẫu thuật phình động mạch chủ
Phẫu thuật lồng ngực ngoài tim
Các yếu tố sau phẫu thuật
Sử dụng meperidin hoặc các benzodiazepin

[1] Được phép trích của Marcantonio ER và CS.
A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery.
Jama 1994, 271: 134 và của Marcantonio ER và CS : The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. Jama 1994; 272: 1518. Both copyright (c) 1994 by American Medical Association.

[2] Xác định như sau : Na < 130 hoặc > 150mmol/L; K < 3 hoặc > 6mmol/L, glucose < 60 hoặc > 300mg/dl.

XỬ TRÍ BỆNH NỘI TIẾT

Đái tháo đường

Những bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật. Hơn nữa, những bệnh nhân này dễ có khả năng bị bệnh tim mạch và vì vậy tăng nguy cơ biến chứng tim sau phẫu thuật. Tuy nhiên, vấn đề thử thách nhất ở bệnh nhân đái tháo đường là duy trì sự kiểm soát đường (glucose) trong giai đoạn phẫu thuật.

Tăng tiết cortisol, epinephrin, glucagon và hormon tăng trưởng (GH) trong lúc có thai đi kèm với sự kháng lại insulin và tăng đường huyết ở những bệnh nhân này. Mục đích của xử trí là phòng ngừa tăng hoặc hạ đường huyết nặng trong giai đoạn phẫu thuật.

Mặc dù còn chưa biết mức đường máu lý tưởng trong khi phẫu thuật nhưng thường khuyên ở mức 100-250mg/dl. Các nghiên cứu in vitro đã chỉ ra rằng miễn dịch tế bào có thể bị tổn thương khi mức đường máu vượt quá 250mg/dl. Tuy nhiên, vẫn còn chưa biết liệu mức đường máu trên 250mg/dL có liên quan với nhiễm trùng nhiều hơn sau phẫu thuật không.

Cần đo mức điện giải huyết thanh ở tất cả bệnh nhân đái tháo đường và cần điều chỉnh mọi bất thường trước phẫu thuật. Cũng nên đo BUN và mức creatinin huyết thanh để đánh giá chức năng thận. Xử trí bằng thuốc đặc hiệu trong giai đoạn quanh phẫu thuật phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm loại đái tháo đường (phụ thuộc insulin hoặc không), khống chế đầy đủ mức đường huyết trước phẫu thuật, loại phẫu thuật và thời gian kéo dài của cuộc phẫu thuật (bảng 1-10).

Những bệnh nhân không cần dùng insulin trong phẫu thuật thì vẫn cần xử trí cẩn thận, bao gồm theo dõi đường máu để ngăn ngừa hạ đường huyết và để đảm bảo điều trị kịp thời tăng đường huyết nặng (bảng 1-11). Với những bệnh nhân cần dùng insulin trong lúc phẫu thuật, không có chế độ điều trị đơn lẻ nào tốt hơn trong các thử nghiệm so sánh. Insulin tiêm tĩnh mạch thường tốt hơn insulin tiêm dưới da đối với hầu hết bệnh nhân và khởi phát tác dụng nhanh, thời gian tác dụng ngắn và dễ chuẩn liều. Tuy nhiên, tiêm dưới da thực hiện dễ hơn và rẻ hơn. Ba phương pháp sử dụng insulin phổ biến được giới thiệu trong bảng 1-12. Vẫn có thể tiếp tục dùng insulin đường tĩnh mạch trong giai đoạn hậu phẫu cho tới khi bệnh nhân ăn được.

Bảng 1-10. Nhu cầu dùng insulin trong phẫu thuật[1]

Cần dùng insulin	Không cần dùng insulin
Những bệnh nhân IDDM[2] trải qua bất kỳ phẫu thuật nào	Đái tháo đường kiểm soát được bằng chế độ ăn trải qua bất kỳ phẫu thuật nào
Những bệnh nhân NIDDM[3] đang dùng insulin trải qua bất kỳ phẫu thuật nào	Những bệnh nhân NIDDM kiểm soát tốt bằng những thuốc đường uống trải qua tiểu phẫu thuật[4] cần gây mê hoặc gây tê tuỷ sống
Những bệnh nhân NIDDM đang dùng thuốc đường uống, trải qua phẫu thuật lớn [5]	

[1] Được phép trích của Black Well Science, Inc, từ Schiff RL, Emanuele MA. The surgical patient with diabetes mellitus: Guidelines for management J Gen Intern Med 1995; 19: 154

[2] IDDM: Đái tháo đường phụ thuộc insulin (Insulin-dependent diabetes mellitus)

[3] NIDDM : Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (Non-insulin-dependent diabetes mellitus)

[4] Tiểu phẫu thuật: Các thủ thuật như phẫu thuật nội soi ổ bụng và phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo

[5] Đại phẫu thuật : mở ngực, mở bụng, phẫu thuật mạch máu, mở xương ức

Bảng 1-11. Xử trí những bệnh nhân không cần dùng insulin trong lúc phẫu thuật

Bệnh nhân	Xử trí
Đái tháo đường kiểm soát tốt bằng chế độ ăn	Tránh dùng các dung dịch có chứa glucose trong lúc phẫu thuật Đo đường máu mỗi 4 - 6 giờ trong khi đang phẫu thuật
Đái tháo đường kiểm soát tốt bằng viên sulfonylurea hoặc metformin	Ngừng uống thuốc ngày trước phẫu thuật. Đo glucose mỗi 6 giờ trước, trong và sau phẫu thuật và dùng insulin thường tiêm dưới da khi cần để duy trì đường máu dưới 250 mg/dL Trong khi bệnh nhân đói, truyền dung dịch chứa glucose 5% khoảng 100mL/ giờ và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân ăn được Đo mức đường máu mỗi 4 - 6 giờ (hoặc thường xuyên hơn khi có chỉ định) trong lúc phẫu thuật Tiếp tục liệu pháp làm hạ đường huyết bằng đường uống khi bệnh nhân trở lại chế độ ăn ban đầu

Bảng 1-12. Các phương pháp dùng insulin trong lúc phẫu thuật

Phương pháp	Dùng insulin	Dùng glucose đường TM	Theo dõi đường máu
Insulin tiêm dưới da	Một nửa đến 2/3 liều insulin thông thường được dùng vào buổi sáng của ngày phẫu thuật	Truyền dung dịch chứa glucose 5% với tốc độ ít nhất 100ml/giờ, bắt đầu vào sáng ngày phẫu thuật và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân bắt đầu ăn được	Mỗi 2 - 4 giờ bắt đầu từ sáng ngày phẫu thuật
Insulin truyền tĩnh mạch trong dung dịch chứa glucose	Buổi sáng ngày phẫu thuật truyền dịch glucose 5 - 10% cứ 5 - 15 đơn vị insulin thường/lít dịch truyền với tốc độ 100ml/giờ. Cách này cung cấp 0,5 - 1,5 đơn vị insulin/giờ. Có thể cần bổ sung insulin khi cần để duy trì đường máu<250mg/dl		Mỗi 2 - 4 giờ trong khi truyền tĩnh mạch insulin
Truyền riêng insulin và glucose	Truyền insulin thường với tốc độ 0,5 - 1,5 đơn vị/giờ, điều chỉnh lại khi cần để duy trì đường máu<250mg/dl	Truyền dung dịch chứa glucose 5 - 10% ở tốc độ 100ml/giờ	Mỗi 24 giờ trong khi truyền tĩnh mạch insulin

Thay thế glucocorticoid

Các biến chứng phẫu thuật (chủ yếu là hạ huyết áp) do suy thượng thận tiên phát hoặc thứ phát ít gặp. Hiện vẫn còn chưa rõ liệu dùng glucocorticoid liều cao trong giai đoạn quanh phẫu thuật ở những bệnh nhân có nguy cơ thiểu năng vỏ thượng thận có làm giảm nguy cơ của những biến chứng này không. Trong thử nghiệm so sánh liệu pháp glucocorticoid liều cao với dùng đơn thuần kéo dài các thuốc glucocorticoid ở những bệnh nhân ức chế tuyến thượng thận thứ phát thấy không có sự khác biệt trong các biến chứng phẫu thuật. Vì vậy không có khuyến cáo áp dụng liệu pháp glucocorticoid vì lý do phẫu thuật. Cần thận trọng cân nhắc cách tiếp cận duy trì liều đối với những

bệnh nhân trong vòng một năm trước đã dùng tương đương 20mg prednisolon/ngày trong 1 tuần hoặc tương đương 7,5mg prednisolon/ngày trong 1 tháng vì có nguy cơ bị suy thượng thận. Chế độ thường dùng là 100mg hydrocortison đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ, bắt đầu buổi sáng ngày phẫu thuật và tiếp tục trong vòng 48-72 giờ. Không cần thiết phải giảm dần liều. Sau đó những bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng các corticosteroid cần tiếp tục dùng liều thông thường mà họ vẫn dùng.

Nhược giáp

Nhược giáp nặng có triệu chứng đi kèm với một số biến chứng phẫu thuật nặng nề, bao gồm hạ huyết áp trong lúc phẫu thuật, suy tim sung huyết, ngừng tim và tử vong. Nên trì hoãn phẫu thuật theo lịch ở những bệnh nhân nhược giáp nặng cho đến khi có thể đạt được thay thế hormon giáp đầy đủ. Ngược lại, những bệnh nhân nhược giáp nhẹ hoặc không có triệu chứng vẫn được phẫu thuật mà chỉ tăng nhẹ tỷ lệ hạ áp trong lúc phẫu thuật, không cần trì hoãn phẫu thuật trong tháng hoặc lâu hơn để đảm bảo thay thế hormon giáp đầy đủ.

BỆNH THẬN

Mặc dù tỷ lệ tử vong của đại phẫu thuật theo lịch là thấp (1-4%) ở những bệnh nhân suy thận mạn phụ thuộc vào lọc máu nhân tạo, nguy cơ của các biến chứng phẫu thuật, bao gồm tăng kali huyết, viêm phổi, quá tải thể tích và xuất huyết sau phẫu thuật, là tăng rõ. Tăng kali huyết sau phẫu thuật cần lọc máu cấp cứu ở 20-30% bệnh nhân, và viêm phổi sau phẫu thuật có thể gặp tới 20% bệnh nhân. Nên lọc máu cho những bệnh nhân này trong vòng 24 giờ trước phẫu thuật và nên đo mức điện giải huyết thanh ngay trước phẫu thuật và theo dõi sát trong giai đoạn hậu phẫu.

Nguy cơ tiến triển giảm rõ rệt chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp cần lọc máu, sau đại phẫu ước tính khoảng 2% đến 20%. Tử vong liên quan với suy thận cấp sau phẫu thuật chung, phẫu thuật mạch máu hoặc tim vượt quá 50%. Các yếu tố nguy cơ liên quan với huỷ hoại chức năng thận sau phẫu thuật được nêu ở bảng 1-13. Điều đặc biệt quan trọng là duy trì thể tích lòng mạch thích hợp trong suốt thời kỳ quanh phẫu thuật.

Bảng 1-13. Các yếu tố nguy cơ phát triển suy thận cấp sau phẫu thuật

Phẫu thuật động mạch chủ
Phẫu thuật tim
Bệnh mạch máu ngoại vi
Suy tim nặng
Hoàng đảm trước phẫu thuật
Thiểu năng thận mạn tính trước phẫu thuật
Tuổi > 70

Chăm sóc giai đoạn cuối 2

BS. Michael W. Rabow; BS. Robert V. Brody
BS. Lê Bích Thủy

GIAI ĐOẠN CUỐI ĐỜI

CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN CUỐI ĐỜI

Cuối cùng thì ai cũng phải chết. Ở nước Mỹ, xấp xỉ 2,3 triệu người chết mỗi năm. Dù đã có các thành công của tiến bộ y học thì cái chết vẫn không thể nào tránh khỏi, và các bác sỹ đang đấu tranh để kéo dài cuộc sống cần nhận biệt được khi nào cuộc sống chấm dứt để tiếp tục chăm sóc tốt cho các bệnh nhân của họ đến tận khi chết. Khi bản thân cái chết vẫn còn là một bí ẩn và trong khi việc chăm sóc cho cái chết vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ hay chưa được giảng dạy đầy đủ như là một phần của đào tạo y khoa, thì chăm sóc người bệnh giai đoạn cuối vẫn là một trách nhiệm quan trọng và là một cơ hội bổ ích cho các bác sỹ.

Các thuật ngữ "chăm sóc giai đoạn cuối", "chăm sóc cái chết" và "chăm sóc cuối cuộc đời" muốn nói đến một trọng tâm của sự chăm sóc toàn bộ người bệnh, người mà đang tiến dần đến cái chết hơn là một nỗ lực để chữa khỏi bệnh. Bởi vì việc này nhấn mạnh rằng quá trình chết là một phần của cuộc sống, nên sự diễn đạt "chăm sóc cuối cuộc đời" được ưa dùng và sẽ được sử dụng ở đây. Theo tiền đề y học, giai đoạn cuối cuộc đời có thể được xác định vào thời điểm khi mà cái chết, dù là do bệnh giai đoạn cuối, do bệnh cấp hoặc mạn tính, hay do chính tuổi tác, sẽ đến trong vòng vài tuần đến vài tháng và không thể kéo dài hợp lý hơn nữa bằng can thiệp y khoa.

Các bác sỹ có một vai trò quan trọng trong việc giúp đỡ các bệnh nhân hiểu được rằng cuộc sống của họ đang dần tắt. Trong khi một số bệnh, chẳng hạn như ung thư, tuân theo các dự đoán tiên lượng về diễn biến của bệnh và dự báo thời gian tử vong, thì các nguyên nhân tử vong phổ biến khác ở Mỹ, bao gồm bệnh tim, đột quỵ, bệnh phổi mạn tính, và sa sút trí tuệ lại có sự

biến thiên và khó có thể dự đoán tiên lượng. Với các tình trạng như thế, nghiên cứu lâm sàng, dữ liệu dịch tễ học, các hướng dẫn từ các tổ chức chuyên nghiệp (*) và các dụng cụ mô hình và dự đoán nghi thức dựa vào máy tính có thể sử dụng để giúp người bệnh xác định giai đoạn cuối cuộc đời của họ. Phải chú ý đến các dự đoán để còn giao tiếp với người bệnh. Dù chỉ là tỷ lệ thống kê trong khuôn mẫu trợ giúp, song một tiên lượng sống sót 1% trong 2 tháng có thể nghe vẫn dễ dàng chấp nhận đối với một bệnh nhân hơn là khi nghe thấy rằng họ chỉ có thời gian sống trung bình còn một ngày.

NHỮNG MONG ĐỢI TRONG GIAI ĐOẠN CUỐI

Những cảm nhận của người bệnh về giai đoạn cuối chịu ảnh hưởng bởi các mong đợi của họ về việc họ sẽ chết ra sao và ý nghĩa của cái chết là gì. Có rất nhiều người lo lắng họ sẽ chết như thế nào hơn là sợ chính cái chết. Người bệnh kể lại cảm giác lo sợ rằng họ sẽ chết trong đau đớn hoặc nghẹt thở, hoặc mất sự kiểm soát, sự khinh miệt, sự cô độc và trở thành gánh nặng cho gia đình họ. Tất cả các lo lắng này có thể giảm bớt đi khi có sự chăm sóc trợ giúp tốt của một nhóm người chăm sóc quan tâm.

Đối với hầu hết lịch sử của nhân loại, cái chết được nhìn nhận như là một phần tiến trình tự nhiên của cuộc sống. Tuy nhiên, với các tiến bộ công nghệ gần đây phục vụ việc giải quyết các vấn đề của giai đoạn cuối cuộc đời thì cái chết đã trở nên được "y học hóa". Cái chết không còn được nhìn nhận như là một sự kiện mang tính cá nhân và mang đặc điểm linh hồn sâu sắc đối với tình trạng của loài người, mà nó thường được xem là một thất bại của khoa học y học. Sự y học hóa cái chết có thể tạo ra hoặc làm tăng lên một cảm giác tội lỗi về sự thất bại trong ngăn ngừa cái chết. Cả công chúng và các bác sỹ đều cùng chối từ cái chết, cứu chữa người đang chết như là các bệnh nhân và coi cái chết như là một kẻ thù phải đấu tranh mãnh liệt trong bệnh viện hơn là xem nó như một hậu quả không thể tránh khỏi mà phải trải qua như một phần của cuộc đời tại gia đình. Gần đây ở Mỹ có xấp xỉ 80% người bệnh chết trong các bệnh viện hoặc trong các cơ sở chăm sóc dài hạn.

VAI TRÒ CỦA BÁC SỸ TRONG GIAI ĐOẠN CUỐI

Chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối đòi hỏi các bác sỹ có các kỹ năng như các thầy thuốc làm nhiệm vụ thông thường: khai thác một bệnh sử đầy đủ,

(*) Thí dụ: Tổ chức dưỡng đường quốc gia (National Hospice Organization)

khám các dấu hiệu bệnh thực thể, chẩn đoán kỹ lưỡng các tình trạng có thể điều trị được, cung cấp kiến thức cho người bệnh, chia sẻ với họ trong lựa chọn quyết định, bày tỏ sự hiểu biết và chăm sóc. Các kỹ năng giao tiếp là quan trọng vô cùng. Đặc biệt, các bác sỹ phải trở thành các nhà chuyên gia trong việc đưa ra các thông tin xấu và rồi sau đó giải quyết các hậu quả của nó (bảng 2- 1).

Bảng 2- 1. Các gợi ý cách đưa các thông tin xấu cho bệnh nhân

Chuẩn bị vị trí và thời điểm thích hợp

Chú ý đến các nhu cầu thông tin cơ bản

Hãy thẳng thắn: tránh úp mở và bóng gió

Cho phép im lặng và thể hiện cảm xúc

Đánh giá và coi trọng giá trị các phản ứng của người bệnh.

Đáp ứng với các bất ổn và nguy cơ ngay tức khắc

Lắng nghe tích cực và bày tỏ cảm thông

Có được một nhận thức chung về vấn đề

Khẳng định sẽ giảm đau.

Đảm bảo sự theo dõi cơ bản và có các kế hoạch đặc biệt cho tương lai.

Ba nghĩa vụ cao hơn nữa của bác sỹ là trọng tâm trong vai trò của thầy thuốc vào thời điểm này.

Thứ nhất, các bác sỹ nhất thiết phải làm sao để xác định được, hiểu được, và làm giảm sự đau đớn cho bệnh nhân. Nỗi đau mà người bệnh phải trải qua lúc này là một sang chấn toàn bộ bao gồm nỗi khổ về thể xác, tinh thần, xã hội, hoặc tâm trạng. Một số tác giả tranh luận rằng khi cái chết gần kề sẽ gây ra nỗi khổ vì nó làm người ta mất cảm giác thống nhất hoặc vẹn toàn các khía cạnh vô hình. Nhân cách, quá khứ, các hiểu biết về văn hóa và chính trị, một loạt các mối quan hệ, cơ thể, bí mật cuộc đời, tương lai đã dự định, và là một số các cấu phần của một con người toàn vẹn, và bất cứ cấu phần nào trong số chúng đều có thể bị mất đi bởi bệnh tật, tàn tật và sự mất phối hợp ở giai đoạn cuối cuộc đời. Bằng cách hỗ trợ với sự hướng dẫn lại và nâng cao, cung cấp sự trợ giúp, đánh giá ý nghĩa, và cổ vũ về tinh thần, các bác sỹ có thể giúp cải thiện được nỗi đau của người bệnh và giúp cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân sống trọn vẹn trong giai đoạn này của cuộc đời.

Thứ hai, các bác sỹ chăm sóc người bệnh ở giai đoạn cuối có một bổn phận như là một người thúc đẩy hay xúc tác niềm hy vọng. Trong khi kết quả không thể nào xảy ra được (chẳng hạn như chữa khỏi ung thư quá phát sau các điều trị qui ước và thử nghiệm làm kiệt sức), thì niềm hy vọng có thể được xác định như là niềm tin của người bệnh vào cái mà vẫn còn có thể xảy ra. Tuy niềm hy vọng vào "sự khỏi bệnh kỳ diệu" có thể là thái quá và thậm chí có hại, thì niềm hy vọng làm giảm đau, hòa giải với những người thân yêu, phát hiện ra ý nghĩa trong phần còn lại của cuộc đời, và thay đổi trạng thái tinh thần là hoàn toàn có thể nâng đỡ họ ở giai đoạn cuối cuộc đời. Với các câu hỏi chẳng hạn như "Điều gì vẫn có thể xảy ra với bạn", "trước khi chết bạn mong ước điều gì", " Điều tốt đẹp nào có thể đến lúc này", các bác sỹ có thể giúp người bệnh vén bức rèm hy vọng, khám phá các mục đích đầy ý nghĩa và hiện thực, tăng cường nhận ra chúng.

Thứ ba, các cảm giác cô độc và sợ hãi của người bệnh phát sinh bởi cái chết đang đến gần đòi hỏi bác sỹ phải nói trực tiếp với người bệnh rằng sẽ tiếp tục chăm sóc trong suốt giai đoạn cuối của cuộc đời. Có lẽ nguyên lý cơ bản của chăm sóc giai đoạn cuối là hứa hẹn không bỏ rơi: một lời hứa của bác sỹ với người bệnh sẽ là một người bạn chăm sóc, hứa tìm nguồn lực để giải quyết vấn đề phát sinh và giảm sự đau đớn, lời hứa sẽ hướng dẫn bất kể lúc nào và chứng kiến những gì mà người bệnh trải qua thì khi đó mọi việc sẽ không thành vấn đề. Người bệnh đang chết cần các bác sỹ của họ để cho họ thấy sự hiện diện của chính mình, không nhất thiết để có khả năng giải quyết tất cả các vấn đề mà để nhận thấy và cảm nhận các khó khăn và đau khổ của người bệnh với thái độ trân trọng và cảm thông. Ở đỉnh điểm của nó, mối quan hệ giữa bác sỹ- bệnh nhân có thể là một đồng cảm lòng trắc ẩn và nhận thức của loài người.

CHĂM SÓC GIA ĐÌNH

Trong khi chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối, các bác sỹ phải đánh giá cao vai trò trung tâm của gia đình, bạn bè, và các bạn tinh thần thường phải đương đầu với các cảm xúc mạnh như lo lắng, giận dữ, xấu hổ, buồn chán, và tội lỗi mà những người này đã trải qua. Trong khi những người khác có ý nghĩa với người bệnh có thể hỗ trợ và vỗ về bệnh nhân ở giai đoạn cuối, thì

nỗi đe doạ mất một người thân cũng có thể tạo ra hoặc để lộ ra sự đau đớn và kiệt quệ cho gia đình. Hơn nữa, các bác sỹ phải tạo cho gia đình người bệnh khả năng thích nghi với sự tác động tiềm tàng của bệnh: các trách nhiệm chăm sóc thể chất tích cực và các gánh nặng tài chính cũng như tăng các lo lắng, trầm cảm, bệnh mạn tính, và thậm chí tử vong.

Các bác sỹ có thể giúp các gia đình đương đầu với sự mất mát một người thân yêu đang sắp xảy ra (bảng 2- 2) và thường phải đàm phán giữa các nhu cầu phức tạp và các nhu cầu thay đổi của gia đình. Tìm một người có tiếng nói trong gia đình, điều khiển các cuộc họp gia đình sẽ cho phép tất cả cùng được nghe và dành thời gian để nhất trí có thể giúp bác sỹ làm việc hiệu quả với gia đình. Tuy nhiên, điều quan trọng phải nhớ rằng mức độ được để gia đình nhận các thông tin xấu, chia sẻ thông tin, và quyết định về y khoa chỉ do người bệnh xác định thích hợp. Bác sỹ có thể nói với bệnh nhân "tôi có thông tin mới quan trọng cần bàn với bạn. Khi chúng ta nói chuyện, bạn có muốn sự có mặt của ai nữa không?".

Bảng 2- 2. Các thái độ của bác sỹ có lợi cho các gia đình của các bệnh nhân đang sắp chết[1]

Giao tiếp đều đặn, thường xuyên, và kiên định
Giao tiếp phù hợp với nhu cầu
Tập trung tới các mong muốn của người bệnh
Chú ý đến sự bất ổn của bệnh nhân
Nhận biết xung đột trong gia đình.
Xoa dịu nỗi đau của gia đình
Hội tụ lại niềm hy vọng
Khuyến khích lập kế hoạch
Luôn luôn sẵn sàng
Liên hệ với gia đình sau cái chết

[1] Được phép trích của Bascom PB, Tolle SW từ:Care of family when the patient is dying. West J.Med 1995; 163 - 292.

CÁC HẠN CHẾ TRONG CHĂM SÓC Ở GIAI ĐOẠN CUỐI

Nhiều bác sỹ nhận thấy chăm sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời là một trong số các mặt xứng đáng nhất của thực hành. Tuy nhiên, làm việc với cái chết đòi hỏi sự dung nạp các thử thách nhất định, mơ hồ và dai dẳng nhất. Các bác sỹ phải ghi nhận và trân trọng các hạn chế của chính mình và chú ý đến các nhu cầu của bản thân họ để tránh trở nên bị nặng nề quá mức, bị căng thẳng quá hoặc bị kiệt quệ cảm xúc. Sự nhận biết cởi mở các cảm giác của bản thân họ có thể khiến cho các bác sỹ xử lý các cảm xúc của họ và có được các bước chăm sóc bản thân: hội ý và tham vấn cùng với các đồng nghiệp, rút lui, thư giãn, và phục hồi lại, đạt được sự hỗ trợ thân mật hoặc hỗ trợ về nghề nghiệp, hoặc thậm chí dưới các hoàn cảnh cực kỳ đặc biệt thì chuyển sự chăm sóc một bệnh nhân cho bác sỹ khác khi không thể đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân lâu hơn nữa hoặc khi không thể tuân thủ các yêu cầu không hợp lý. Hơn nữa, chăm sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối không chỉ là trách nhiệm của các bác sỹ. Lý tưởng mà nói, các bác sỹ, y tá, nhân viên xã hội, các nhà tâm lý học, các nhà điều trị học (thể chất, nghề nghiệp, thể thao), các nhà dinh dưỡng, tu sĩ, và tình nguyện viên có thể phối hợp các nỗ lực của họ để chăm sóc các bệnh nhân và có thể trợ giúp lẫn nhau.

Các bác sỹ có thể bị hạn chế trong chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối không chỉ bởi các đáp ứng cảm xúc của họ mà còn bởi một cảm nhận về bổn phận đạo đức. Mặc dù tranh cãi hiện nay trên khía cạnh đạo lý, hợp pháp và mang tính nghề nghiệp đối với vấn đề tự sát có sự hỗ trợ của bác sỹ còn vượt quá xa phạm trù của chương này, nhưng các bác sỹ cũng nên nhận thức được xu hướng bày tỏ "quyền được chết" ít nhất, phần nào đó, nhận thức được sự không thỏa mãn của người bệnh về cái mà mọi người được chăm sóc giai đoạn cuối. Hiện nay bản thân các bác sỹ phải tự quyết định trong phạm vi liên quan đến bối cảnh hợp pháp hạn chế quyền cá nhân họ có thể có trong chăm sóc người bệnh yêu cầu sự hỗ trợ để chết (ví dụ, tự tử với sự trợ giúp của bác sỹ), nhưng tất cả các bác sỹ hoàn toàn có thể đòi lại vai trò đặc quyền lâu dài và được chấp nhận hoàn toàn trong chăm sóc cái chết. Họ có thể làm như thế bằng sự cống hiến chính bản thân mình chứ không để ngăn cản các bệnh nhân của họ và bằng việc quan tâm thỏa đáng vào xử lý triệu chứng, nhạy cảm với các stress tâm lý và xã hội, sự hiện diện vô điều kiện và cởi mở đối với các thử thách tinh thần ở cuối cuộc đời.

KHUNG CẢNH VÀ CƠ CẤU CỦA SỰ CHĂM SÓC

NỀN TẢNG ĐẠO LÝ VÀ PHÁP LUẬT

Sự chăm sóc về thể chất cho các bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời được hướng dẫn bằng các nguyên tắc đạo đức và luật pháp giống như trong các hình thức chăm sóc y khoa khác. Điều quan trọng nhất trong số các nguyên tắc này là phải nói thật, không ác ý, thương người, không áp đặt, công bằng, và phải biết đánh giá phân biệt. Những điều này là các nguyên lý cơ bản mà nhất thiết phải hướng dẫn các bác sỹ lâm sàng khi giúp đỡ người bệnh đưa ra các quyết định khó về chăm sóc, bao gồm cả các quyết định về việc ngừng và chối từ sự trợ giúp cũng như việc đẩy nhanh cái chết.

Có ba điều đáng lưu ý thêm về mặt đạo đức cần thiết trong chăm sóc giai đoạn cuối. Điều đầu tiên là các nguyên tắc đạo đức quan trọng có thể mâu thuẫn, đụng độ nhau. Ví dụ, trong khi một bệnh nhân có thể mong muốn một can thiệp y khoa đặc biệt thì bác sỹ có thể chối từ việc xúc tiến can thiệp nếu nó không có lợi cho điều trị. Hơn nữa, các bác sỹ không chắc chắn đưa ra việc điều trị theo yêu cầu của người bệnh nếu như việc làm đó đe doạ đến qui ước đạo đức của bản thân người thầy thuốc (dù chuyển bệnh nhân đến bác sỹ khác có thể thích hợp).

Điều thứ hai, mặc dù các bác sỹ và các thành viên trong gia đình thường có các phản ứng cảm xúc rất khác nhau để chống đối lại việc ngừng trợ giúp, ở đây có một sự đồng tâm rộng rãi trong số các nhà đạo đức học được hỗ trợ bởi tiền lệ hợp pháp về giá trị đạo đức tương đương của họ. Tương tự bệnh nhân cũng có quyền đòi ngừng các điều trị y học không mong muốn ngay khi chúng bắt đầu, giống như là họ chối từ các điều trị này từ đầu.

Điều thứ ba, đó là, nguyên tắc đạo đức "ảnh hưởng kép" lý giải rằng khả năng thúc đẩy cái chết đang lơ lửng là có thể chấp nhận được nếu như nó đến như là hậu quả không mong muốn của một ý định ban đầu là để làm người bệnh có được sự thoải mái và giảm đi sự đau đớn. Ví dụ, các liều morphin đủ hiệu lực có thể được dùng cho người bệnh để kiểm soát đau dù ở đây có một tác dụng tiềm tàng không mong muốn là làm ức chế hô hấp. Trong thực hành, hầu như bất kỳ một bác sỹ cũng luôn phải tìm một chế độ giảm đau hiệu quả mà không thúc đẩy nhanh cái chết.

CÁC ĐỊNH HƯỚNG TIẾN BỘ

Ở giai đoạn cuối cuộc đời, khi các lựa chọn của người bệnh về can thiệp y học có thể có ý nghĩa sống còn, thì phải nhấn mạnh đến nguyên tắc tự thân. Người trưởng thành có đủ năng lực hành vi và trí tuệ có quyền chối từ can thiệp y khoa ngay cả khi sự chối từ này có thể dẫn đến cái chết. Nhiều người tin rằng định mệnh còn tồi tệ hơn cả cái chết và họ sẵn lòng hy sinh một quãng đời để đổi lấy cuộc sống đảm bảo chất lượng.

Để làm tăng năng lực tự thân của người bệnh, các bác sỹ phải có bổn phận cung cấp cho người bệnh về các nguy cơ, lợi ích, các lựa chọn thay thế, và các kết quả chờ đợi ở các can thiệp y khoa trong giai đoạn cuối, chẳng hạn như hồi sức tim phổi, đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học, thuốc tăng huyết áp, nhập viện và chăm sóc ở khoa hồi sức cấp cứu, nuôi dưỡng và bù nước đường truyền tĩnh mạch. Một điều đặc biệt quan trọng trong các thảo luận về chăm sóc giai đoạn cuối là bác sỹ phải khẳng định lại cho bệnh nhân về khả năng kiểm soát đau và các triệu chứng khác và thực hiện một cam kết rõ ràng là không được bỏ rơi người bệnh.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng cả bác sỹ và cả gia đình người bệnh đều không thể dự đoán tốt hơn là có cơ hội để biết được các mong muốn của người bệnh trong vấn đề chăm sóc cuối cuộc đời. Để biết được người bệnh của họ sẽ muốn gì khi cái chết đến, các bác sỹ phải thảo luận với các bệnh nhân về niềm hy vọng, các giá trị, các mong muốn, các triết lý, và các lựa chọn của họ trong chăm sóc cuối cuộc đời. Nghiên cứu đã chứng minh rằng hầu hết các bệnh nhân đã nghĩ về các vấn đề cuối cuộc đời, muốn thảo luận các vấn đề này với bác sỹ của họ, muốn bác sỹ đưa ra chủ đề, và cảm thấy dễ chịu hơn khi được thảo luận. Đáng tiếc, chỉ khoảng 15% bệnh nhân ngoại trú có các kiểu thảo luận này với các bác sỹ của họ.

Tính tự quyết của người bệnh có thể được đẩy mạnh hơn bằng cách sử dụng các định hướng tiến bộ (ví dụ: chúc thư hoặc ủy nhiệm chăm sóc) mà nhờ đó người bệnh bày tỏ các mong muốn của họ về việc đồng ý hay chống đối các can thiệp y khoa khi mà sau đó họ chuyển sang tình trạng mất tự chủ. Các định hướng tiến bộ, các tài liệu ràng buộc về mặt pháp lý đã có ở 50 bang trên nước Mỹ. Chúc thư nêu ra các mong muốn của người ký tên về việc đồng ý hoặc chống đối các can thiệp y khoa đặc biệt trong trường hợp người bệnh chuyển sang tình trạng mất tự chủ. Ủy nhiệm chăm sóc y tế hay còn gọi là quyền ủy nhiệm chăm sóc dài lâu sẽ là một văn bản linh hoạt hơn

cho phép một bệnh nhân chỉ định một người đại diện đưa ra quyết định, đó là người được tạo quyền hợp pháp đưa ra các quyết định y khoa cho người bệnh khi người bệnh trở nên không còn đủ năng lực.

Sự đại diện này sẽ nâng cao tính tự quản của người bệnh bởi vì người đại diện nhất định sẽ cố gắng để quyết định cái mà người bệnh đã mong muốn dựa trên các nguyện vọng, các giá trị, các triết lý đã được nói và viết của người bệnh. Khi không hiểu được cụ thể về cái mà một bệnh nhân đã muốn hoặc nếu không thể đưa ra một "phán quyết thay thế" đại diện cho người bệnh, thì người đại diện phải chịu trách nhiệm đưa ra các quyết định "có lợi nhất" cho người bệnh - đây là một tiến trình mơ hồ và khó khăn hơn rất nhiều.

Các bác sỹ nên hướng dẫn cho tất cả các bệnh nhân, lý tưởng nhất là trước giai đoạn cuối cuộc đời, về cơ hội để hình thành một định hướng tiến bộ. Đạo luật Người bệnh tự xác định của Liên bang năm 1991 yêu cầu rằng các bệnh viện và các cơ sở chăm sóc sức khỏe nhận các quỹ y tế phải thông báo cho người bệnh về các quyền của họ được lập ra một định hướng tiến bộ. Tuy nhiên, gần đây, chỉ khoảng 10% người dân trong nước Mỹ (bao gồm cả bác sỹ) là thực sự thực hiện các định hướng tiến bộ, và các nghiên cứu cho thấy rằng các bác sỹ thường không nhận biết hoặc lờ hẳn đi các định hướng tiến bộ của người bệnh.

CÁC CHỈ DẪN KHÔNG CỐ GẮNG HỒI SỨC

Các bác sỹ có thể khuyến khích bệnh nhân bày tỏ các mong muốn của họ đối với việc sử dụng hồi sức tim phổi. Đáng tiếc là hầu hết các bệnh nhân và nhiều bác sỹ lại không được thông báo hoặc được thông báo nhầm về đặc điểm và sự thành công của hồi sức tim phổi. Mặc dù sự miêu tả đáng khích lệ về hồi sức tim phổi trên phương tiện thông tin đại chúng, song chỉ khoảng 15% trong tổng số người bệnh đã trải qua hồi sức tim phổi sống sót để ra viện. Hơn nữa, trong số các nhóm bệnh nhân nào đó đặc biệt là những bệnh nhân có bệnh toàn thân không phải là bệnh tim khả năng sống sót để ra viện sau khi hồi sức tim phổi có thể bằng không hoặc rất nhỏ (bảng 2- 3).

Người bệnh có thể yêu cầu bác sỹ ra chỉ định rằng không cần phải thử hồi sức tim phổi (CPR- cardiac pulmonary resuscitation) cho họ. Mặc dù chỉ định này lúc đầu được xem như là một chỉ định "không hồi sức" (Do not resuscitate- DNR), song nhiều bác sỹ ngày nay thích dùng thuật ngữ "không cố gắng

hồi sức" (Do not attempt resuscitation-DNAR) hơn để nhấn mạnh một khả năng hồi sức thành công thấp.

Bảng 2- 3. Sống sót để ra viện sau hồi sức tim phổi của các bệnh nhân có các bệnh lý nền khác nhau[1]

Các tình trạng có tỷ lệ sống sót cao nhất	
Rung thất	26- 46%
Phản ứng thuốc hoặc quá liều	22- 28%
Loạn nhịp thất	19- 50%
Các tình trạng có tỷ lệ sống sót thấp nhất	
Bệnh ác tính [2]	0- 3,5%
Bệnh thần kinh	0- 6,7%
Suy thận	0- 10%
Bệnh lý hô hấp	0- 7%
Nhiễm trùng huyết	0- 7%
Nuôi dưỡng tại nhà	0- 1,7%
Ngừng tim phổi ngoài bệnh viện [3]	0,6%

[1]Trích có sửa đổi của Moss AH từ : Informing the patient about cardiopulmonary resuscitation; When the risks out weigh the benefits. JGen Intern Med 1989.

[2]Sống sót chỉ 0% số bệnh nhân bị bệnh đã di căn trong 9 nghiên cứu đầu tiên.

[3] Nếu không thấy tự thở lại sau 25 phút hỗ trợ tim tích cực ngoài bệnh viện.

Ngoài các thống kê về tỷ lệ tử vong, các bệnh nhân quyết định lựa chọn CPR cũng còn được thông báo về các hậu quả có thể có khi sống sót sau một CPR. CPR có thể dẫn đến gẫy xương sườn và ở đây có một khả năng cao là phải cần các can thiệp tích cực khác, chẳng hạn như chăm sóc ở đơn vị hồi sức cấp cứu nếu CPR thành công.

Với một số bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời, các quyết định về CPR không phải chỉ là sống hay chết mà còn là để quyết định xem họ sẽ chết ra sao. Các bác sỹ nên chỉnh lại quan niệm sai lệch rằng từ chối CPR trong các hoàn cảnh thích hợp là tương đương với việc không làm tất cả mọi việc, còn nước còn tát hay việc "để ai đó chết". Thường thì, CPR không cải thiện chất lượng cuộc sống người bệnh đang chết hay không thể thay đổi được tiên lượng của người bệnh. Khi mà quyền lợi sau cùng của người bệnh vẫn là để

đưa ra quyết định và giữ trong đầu các định kiến và các thành kiến của họ thì bác sỹ nên đưa ra các lời khuyên rõ ràng về chỉ định DNAR và theo cách này sẽ bảo vệ người bệnh sắp chết và gia đình họ khỏi các cảm giác tội lỗi và tránh khỏi nỗi đau đi kèm với các hy vọng mong manh. Sau cùng, các bác sỹ nên khuyến khích người bệnh và gia đình họ đưa ra các quyết định tích cực trước về cái gì là cần thiết trong chăm sóc giai đoạn cuối hơn là chỉ chú trọng đến cái gì không thực hiện được.

CHĂM SÓC CỦA DƯỠNG ĐƯỜNG

Trong khi hầu hết bệnh nhân chết trong bệnh viện, thì sự chăm sóc tốt cái chết lại không phải là mục đích trung tâm của hầu hết các bệnh viện. Thay vào đó, nó là trọng tâm của dưỡng đường, một cơ sở hay một chương trình được thiết kế để cung cấp một môi trường chăm sóc nhằm đáp ứng các nhu cầu về thể chất và tinh thần của người bệnh ở giai đoạn cuối. Chăm sóc dưỡng đường chú trọng đến người bệnh và gia đình hơn là bệnh tật và chú trọng đến việc đem lại sự thoải mái và giảm đau đớn cho người bệnh hơn là điều trị bệnh hay kéo dài cuộc sống. Các dưỡng đường cung cấp sự chăm sóc tích cực với mục đích giúp người bệnh sống tốt, cho đến khi chết.

Triết lý của dưỡng đường nhấn mạnh đến sự chăm sóc được định rõ, đến sự tiếp xúc của con người và một tiếp cận đồng đội đa ngành bao gồm các bác sỹ, điều dưỡng viên, các người hỗ trợ sức khỏe, các nhân viên xã hội, các nhà tâm lý, các nhà điều trị học (nội khoa, nghề nghiệp, giải trí), bác sỹ dinh dưỡng, giáo sỹ, và các tình nguyện viên. Chăm sóc dưỡng đường có thể bao gồm cả sự sắp xếp thời gian nghỉ ngơi cho người chăm sóc trong gia đình và cung cấp các dịch vụ luật pháp, tài chính và dịch vụ khác. Trong khi sự chăm sóc của dưỡng đường được cung cấp trong các bệnh viện và các cơ sở nội trú, thì khoảng 80% các bệnh nhân nhận sự chăm sóc của dưỡng đường vẫn ở nhà, là nơi mà họ có thể được gia đình và nhân viên của dưỡng đường đến chăm sóc. Các bác sỹ chăm sóc sức khỏe ban đầu được khuyến khích rất nhiều để tiếp tục chăm sóc bệnh nhân của họ trong thời gian mà bệnh nhân nhận sự chăm sóc của dưỡng đường.

Người ta đã thấy chăm sóc dưỡng đường làm tăng sự hài lòng của người bệnh, làm giảm nỗi lo âu của gia đình và thậm chí là làm giảm giá thành tùy theo thời điểm chuyển người bệnh đến dưỡng đường. Trong khi chăm sóc dưỡng đường có thể là tiêu chuẩn thích hợp của chăm sóc cái chết, thì chỉ có

khoảng 15% tất cả bệnh nhân chết nhận được sự chăm sóc dưỡng đường (80% trong số họ là bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối). Chăm sóc dưỡng đường có khuynh hướng được sử dụng muộn trong giai đoạn cuối cuộc đời. Thời gian chăm sóc trung bình đối với người bệnh ở các dưỡng đường tại Mỹ chỉ khoảng 36 ngày, 15% bệnh nhân sẽ chết trong vòng 7 ngày sau khi bắt đầu nhận sự chăm sóc dưỡng đường.

Hầu hết các tổ chức dưỡng đường yêu cầu các bác sỹ ước tính khả năng sống sót của bệnh nhân để đáp ứng tiêu chuẩn dưới 6 tháng, bởi vì đây là một tiêu chuẩn có thể chọn được để tiếp nhận bảo hiểm chăm sóc y tế (một phúc lợi có từ năm 1982). Đáng tiếc là theo như được hướng dẫn gần đây, phúc lợi dưỡng đường không có sẵn cho những người vô gia cư, người cô đơn, hoặc với các tiên lượng cuối khó xác định được thời gian.

Rất nhiều mục đích của chăm sóc dưỡng đường, chẳng hạn như giảm sự đau đớn và chăm sóc người bệnh như là một con người, là thích hợp với chăm sóc y khoa truyền thống. Tuy nhiên, sự nhấn mạnh lên yếu tố con người được đưa ra nhiều hơn là sự chữa khỏi bệnh, sự am hiểu về cái chết và các vấn đề chết, sự cố gắng chăm sóc con người trong gia đình của họ làm cho dưỡng đường trở thành sự lựa chọn quan trọng đối với chăm sóc cấp diễn ở bệnh viện vào giai đoạn cuối. Nếu như thời kỳ đầu chăm sóc dưỡng đường thường được mô tả như là sự một chuyển tiếp từ chăm sóc tích cực sang chăm sóc làm dịu, nhưng chăm sóc dưỡng đường lại cung cấp sự chăm sóc hơn cả "chăm sóc tích cực", dù nó không được hướng đến việc thu được kết quả khỏi bệnh. Việc xem xét chăm sóc dưỡng đường như là một trong số nhiều nguồn lực có sẵn cho người bệnh giai đoạn cuối là thích hợp hơn. Đối với khi đạng chết, thì "điều trị" viêm phổi bằng morphin và thuốc hạ sốt có thể lại phù hợp hơn là bằng các thuốc kháng sinh. Giúp đỡ người bệnh quyết định thời điểm có lợi cho bản thân họ khi tiếp nhận các nguồn lực chăm sóc dưỡng đường là một chức năng quan trọng đối với các bác sỹ thậm chí với cả các bác sỹ đang cung cấp các can thiệp y khoa chữa khỏi bệnh tích cực và năng nổ nhất.

CÁC VẤN ĐỀ VĂN HÓA

Sự kinh qua của mỗi cá thể với cái chết xuất hiện trong bối cảnh của một sự tương tác phức tạp giữa con người, triết lý, và các ảnh hưởng văn hóa, tín ngưỡng khác nhau, các truyền thống đạo đức, giới tính, tầng lớp, và văn hóa khác nhau hình thành nên các kiểu giao tiếp của người bệnh, họ khuây khỏa và được an ủi khi được thảo luận về các chủ đề riêng biệt, các mong

muốn về cái chết và các can thiệp y khoa, các quan điểm đối với kế hoạch phù hợp dành cho cơ thể của họ khi đã chết.

Các nghiên cứu đã chỉ ra các khác biệt trong sự hiểu biết và tín ngưỡng đối với các định hướng tiến bộ, làm đại thể, dâng hiến phủ tạng, chăm sóc dưỡng đường, và ngừng sự hỗ trợ giữa các bệnh nhân của các nhóm dân tộc khác nhau. Khi mà mỗi bệnh nhân phải được nhìn nhận như là một cá thể, thì sự hiểu biết về các tính chất văn hóa, các tín ngưỡng và sự tôn trọng các truyền thống dân tộc là các trách nhiệm quan trọng của bác sỹ chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối, nhất là khi gốc văn hóa của bác sỹ và bệnh nhân khác nhau.

CÁC NHIỆM VỤ CỤ THỂ TRONG CHĂM SÓC GIAI ĐOẠN CUỐI

XỬ LÝ TRIỆU CHỨNG

Với bệnh nhân giai đoạn cuối cuộc đời, việc nâng cao tối đa chất lượng cuộc sống chứ không phải để trì hoãn cái chết là ưu tiên số một của chăm sóc. Trong bối cảnh này, các triệu chứng gây tàn tật và đau đớn phải được xem xét như các cấp cứu y khoa và phải được xử lý tích cực bằng việc thường xuyên phát hiện, đánh giá lại liên tục, và điều trị chuyên biệt.

Để việc làm giảm các triệu chứng gây đau đớn ở giai đoạn cuối thì không nên lưỡng lự, phân vân khi sử dụng các thuốc giảm đau hoặc an thần với liều thích hợp. Khi sử dụng các opioid phải nghĩ đến sự phụ thuộc thể chất, nhưng ở giai đoạn cuối cuộc đời, việc sử dụng các opioid để giảm đau và khó thở lại không còn liên quan với một nguy cơ nghiện tâm lý hoặc lạm dụng thuốc. Hơn nữa, nếu như được thông báo rõ ràng, bệnh nhân hoặc các đại diện của họ có thể quyết định để theo đuổi mục đích giảm đau tích cực ngay cả khi các điều trị được sử dụng này làm ngắn lại cuộc sống một cách không cố ý (ví dụ, có một "tác dụng kép").

Đau

Đau là một vấn đề hay gặp ở người bệnh giai đoạn cuối, có tới 75% bệnh nhân chết vì ung thư phải trải qua sự đau đớn và là điều mà nhiều người nói là họ sợ nhất về cái chết. Đau được điều trị kém ở giai đoạn cuối. Một nghiên cứu đã ghi lại rằng các bệnh nhân nhập viện vì bệnh nặng đã phải trải qua tình trạng đau vừa đến đau nặng trong một nửa thời gian của họ suốt ba ngày cuối của cuộc đời.

Chịu đựng đau còn gồm cả phản ứng cảm xúc của người bệnh. Đau là yếu tố chủ quan, thầy thuốc không thể xác định đau hay không đau đến nỗi nào nếu không hỏi người bệnh. Có cách đánh giá đau bằng hỏi người bệnh so với thang điểm đánh số và nhìn nét mặt của người đau (bảng 2-4).

Các hướng dẫn sử dụng thuốc giảm đau, và cách xử lý đau bổ trợ, không dùng thuốc đã được thảo luận trong chương 1 ở tập I. Mục đích của kiểm soát đau được quyết định rõ nhất bởi người bệnh. Trong khi một số bệnh nhân có thể mong muốn hoàn toàn không đau dù điều này đưa đến tình trạng an thần đáng kể, song hầu hết người bệnh lại muốn kiểm soát đau ở một mức mà vẫn cho phép kiên trì để đạt được kết quả được đặt ra cho tất cả các bệnh nhân. Các bác sỹ của dưỡng đường thông báo đều đặn một tỷ lệ thành công cao hơn 90% trong vấn đề giảm đau bệnh nhân giai đoạn cuối.

Bảng 2-4. Các thang bậc đánh giá đau

Số tỷ lệ

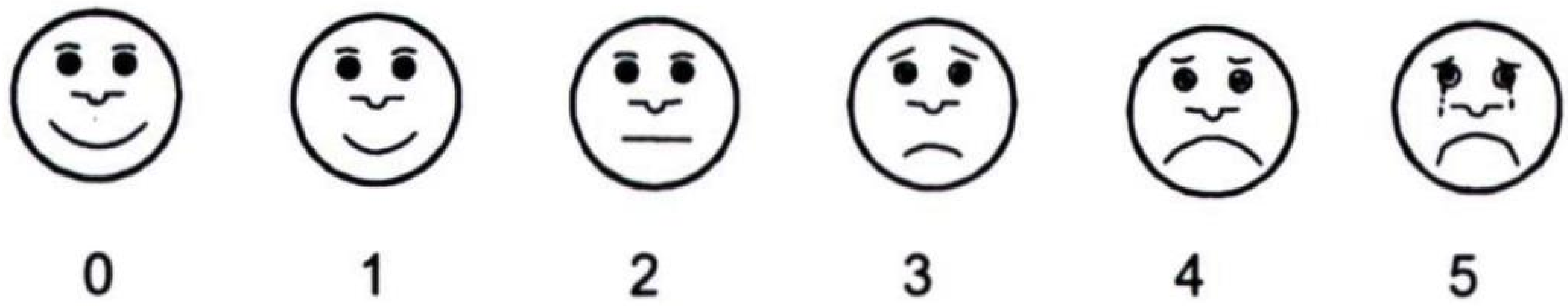
Không đau — Đau nhiều nhất

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Số tỷ lệ được qui ra thành lời và các mức thái độ

Cường độ đau	**Mức độ diễn đạt bằng lời**	**Các thái độ không diễn đạt bằng lời**
0	Không đau	Biểu lộ thư giãn, bình tĩnh
1- 2	Đau ít	Biểu lộ căng thẳng, stress
3- 4	Đau nhẹ	Cử động thận trọng, mặt cau có
5- 6	Đau vừa	Kêu van rầu rĩ, không yên
7- 8	Đau nặng	Khóc
9- 10	Đau trầm trọng	Có các biểu hiện trên với cường độ tăng

Các mức độ của mặt khi quan sát [1]



0 1 2 3 4 5

[1] Hình này rất tiện lợi đối với người bệnh không đọc được tiếng Anh và đối với các bệnh nhi. Trích có sửa đổi của Whaley L.Wong D từ Nursing Care of Infants and Children, 5th ed Mosby, 1995.

Ở đây không có liều cho phép tối đa đối với các chất chủ vận opioid chẳng hạn như morphin sulfat. Liều sẽ được tăng lên cho đến khi nào đạt được mục đích giảm đau, phải ghi nhớ rằng một số các thể đau nào đó (ví dụ, đau do bệnh lý thần kinh) có thể đáp ứng tốt hơn với các tác nhân khác mà không phải là opioid. Tuy nhiên, khi tăng liều các opioid là đã tăng mức độ khó khăn trong điều trị với ba tác dụng phụ chính của opioid phải được tính đến. Xử lý táo bón và nôn sẽ được trình bày ở phần dưới. Tình trạng an thần có thể bằng các opioid, song sự dung nạp các tác dụng an thần có thể tiến triển trong vòng 24- 72 giờ. Trạng thái an thần xuất hiện điển hình trước tình trạng ức chế hô hấp đáng kể. Nếu vấn đề xử lý trạng thái an thần được đặt ra, thì có thể dùng dextroamphetamin (2,5- 7,5mg uống 6 giờ một lần) hoặc methylphenidat (5- 10 mg uống 8- 12 giờ một lần), dùng sớm trong ngày.

Khó thở

Khó thở là một cảm nhận chủ quan về sự khó khăn khi thở và có thể có đặc trưng riêng tùy từng người bệnh như biểu hiện thở khó, thở nông, hoặc một cảm giác nghẹt thở. Khó thở hay gặp ở bệnh nhân giai đoạn cuối, có tới một nửa bệnh nhân ốm nặng có thể phải kinh qua tình trạng khó thở nặng.

Điều trị khó thở thường được hướng trước tiên đến nguyên nhân cơ bản, mà có thể liên quan đến viêm phổi, nghẽn mạch phổi, tràn dịch màng phổi, co thắt phế quản, tắc nghẽn khí quản, bệnh thần kinh cơ, hạn chế hoạt động của lồng ngực hoặc thành bụng, thiếu máu cục bộ tim, suy tim sung huyết, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hoặc thiếu máu nặng.

Ở giai đoạn cuối cuộc đời, khó thở thường được chữa một cách không đặc hiệu bằng các opioid. Morphin tận dụng tức thì, được ưa dùng qua đường uống hay đường miệng, điều trị khó thở hiệu quả và điều trị điển hình ở các liều thấp hơn so với các liều cần thiết để làm giảm đau trung bình. Oxy bổ xung có thể là hữu ích cho bệnh nhân khó thở bị giảm oxy không khí thở vào cũng như có thể cung cấp lợi ích chủ quan đối với các bệnh nhân khó thở khác. Tuy nhiên, đôi khi không chịu được một canun mũi và một mặt nạ, và không khí trong lành từ một cửa sổ hoặc từ một cái quạt có thể lại làm sự giảm bệnh được tốt. Việc sử dụng thận trong các thuốc an thần nhẹ và các phương pháp giảm lo âu chẳng hạn như các kỹ thuật thư giãn không dùng thuốc như thiền và phương pháp hình dung có hướng dẫn có thể có ích lợi đối với một số bệnh nhân.

Buồn nôn và nôn

Buồn nôn và nôn là các triệu chứng hay gặp và gây khổ sở cho người bệnh. Cũng như đau, việc xử lý buồn nôn có thể thực hiện được tối đa bằng cách cho uống thuốc trong suốt 24 giờ. Sự hiểu biết về bốn nguồn cơ bản tác động lên chính trung tâm nôn có thể giúp hướng dẫn điều trị (xem chương 13 ở tập I).

Vùng kích ứng hóa thụ thể có thể bị kích thích bởi các thuốc nào đó (ví dụ: morphin, các thuốc giảm đau chống viêm không steroid), các sai lệch chuyển hóa và các tác nhân hóa trị liệu. Nôn đi kèm với một opioid đặc biệt có thể tránh được bằng cách thay thế một liều giảm đau tương đương một opioid khác hoặc dùng dạng thuốc tác dụng kéo dài. Ngoài các chất chống nôn khác đối kháng dopamin được liệt kê trong bảng 13- 2 ở chương 13, tập I, các thuốc đó có tác dụng phong bế vùng bị kích ứng, thì haloperidol (0,5- 5 mg, uống 4- 6 giờ/lần) cũng được sử dụng phổ biến.

Nôn mửa có thể do sự kích thích các dây thần kinh hướng ngoại biên. Cho bệnh nhân ăn các lượng nhỏ thức ăn chỉ khi họ đói có thể ngăn chặn buồn nôn và nôn. Nuôi ăn qua sonde mũi dạ dày có thể đem đến sự giảm nhẹ nôn, nhưng sẽ kết hợp với táo bón, liệt nhẹ dạ dày, hoặc tắc đầu ra của dạ dày, có thể dùng thêm các thuốc xổ, các thuốc tiền vận động (metoclopramid 10- 20mg uống hoặc tĩnh mạch 4 lần một ngày; hoặc cisaprid, 10 mg uống 4 lần một ngày), và một liều cao các corticosteroid khi điều trị xác định hơn. Điều trị với liều cao các corticosteroid (ví dụ: dexamethason, 20 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch), ondansetron (8mg uống 3 lần mỗi ngày), hoặc cyclizin (5 mg uống 8 giờ một lần) có thể có hữu ích với buồn nôn và nôn do bệnh của các cơ quan trong bụng hoặc chậu hông.

Tăng áp lực nội sọ có thể gây nôn và có thể giảm được với liều cao các corticosteroid hoặc xạ trị sọ não làm dịu. Nôn mửa do rối loạn tiền đình có thể điều trị được bằng các thuốc kháng tiết cholin và các thuốc kháng histamin (xem bảng 13-2 ở tập I). Tác dụng có lợi của benzodiazepin đối với nôn có thể xuất phát chính trừ các tác dụng an thần và mất trí nhớ của thuốc trong việc hình thành nôn sớm chứ không phải chúng có tác dụng như một thuốc chống nôn nguyên phát. Nhiều bệnh nhân nhận thấy dronabinol (2,5- 20mg, uống 4- 6 giờ một lần) có ích trong việc xử lý nôn và buồn nôn.

Táo bón

Sử dụng thường xuyên các opioid, chế độ ăn nghèo nàn, và không hoạt động thể chất làm cho táo bón trở thành một vấn đề phổ biến trong giai đoạn cuối. Các bác sỹ phải thẩm tra mọi đại tiện khó và không thường xuyên. Táo bón là một nguyên nhân gây các bất ổn và khổ đau đáng kể cho người bệnh mà có thể điều trị được (xem chương 13, tập I).

Có thể ngăn ngừa được hoặc làm giảm táo bón nếu như người bệnh có thể tăng hoạt động của họ và tăng lượng chất xơ và dịch trong chế độ ăn vào cơ thể. Các lưu ý đơn giản chẳng hạn như che giữ cho kín đáo khi đại tiện, giữ cho thời điểm đi toilet không bị rối loạn, và có được một cái ghế đại tiện hơn là một cái bô có thể là những vấn đề quan trọng với người bệnh.

Với người bệnh đang dùng các opioid, thì việc tiên đoán và phòng ngừa táo bón là quan trọng. Một chế độ giữ ruột bằng các chất làm mềm phân (docurate) và các chất kích thích (bisacodyl hoặc renna) nên được dùng khi bắt đầu điều trị bằng opioid. Lactulose, sorbitol, magnesi citrat, và các dung dịch thụt có thể dùng thêm khi cần (bảng 2-5)

Bảng 2- 5. Xử lý táo bón bằng thuốc

Các thuốc xổ cả khối [1]	
Bột cám	1- 2 muỗng canh uống vào giờ đi ngủ hoặc 2 lần /ngày
Sợi cây mã đề bọ chét	3g uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần/ngày
Các thuốc nhuận tràng thẩm thấu	
Lactulose	15- 60 mg uống 1- 3 lần/ngày
Sorbitol	15- 60 ml uống 1- 3 lần/ngày
Magnesi hydroxid	15- 10 mg uống 1- 3 lần/ngày
Magnesi citrat	Uống 8 ao xơ hàng ngày
Natri phosphat	30 ml uống hàng ngày, có thể uống nhắc lại một lần
Các thuốc tẩy	
Docusat natri	50- 300 mg uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần/ngày[2]
Các chất kích thích	
Bisacodyl	5- 15 mg uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần hàng ngày hoặc 10- 20 mg thụt trực tràng vào giờ ngủ
Senna	5- 15 mg uống vào giờ ngủ hoặc 3 lần/ngày
Các can thiệp khác	
Đạn glycerin đặt hậu môn	
Thụt nước muối, nước vòi, dầu, nước xà phòng, hoặc sữa và mật mía.	
Móc phân lèn quá chặt [3]	

(1) Tránh dùng ở hầu hết người bệnh và bệnh nhân bị tắc ruột hoặc phân bị nêm chặt.

(2) Tác động chủ yếu như là một chất làm mềm phân

(3) Nên thụt bằng dầu trước, bôi trơn đủ, dùng trước một thuốc giải lo âu.

Mê sảng và kích động

Nhiều bệnh nhân giai đoạn cuối đã chết trong một tình trạng mê sảng, đây là một rối loạn ý thức và là sự biến đổi trong nhận biết tiến triển trong một thời gian ngắn và biểu hiện bằng sự mất nhận biết, ảo tưởng, ảo giác, các rối loạn chu kỳ thức tỉnh (ví dụ: trạng thái hoàng hôn), rối loạn tâm thần vận động (ví dụ ngủ lịm, bứt rứt không yên), và rối loạn tính khí (ví dụ: sợ hãi, lo âu).

Sự chăm sóc cẩn thận, sự an toàn của người bệnh và các chiến lược không dùng thuốc sẽ giúp người bệnh vẫn còn định hướng được (thời gian, thời biểu, môi trường quen thuộc, sự khẳng định lại và sự định hướng lại từ những người chăm sóc) có thể hiệu quả đối với việc ngăn ngừa hoặc xử lý trạng thái mê sảng không đáng kể. Một số bệnh nhân mê sảng có thể "bị lú lẫn rất ngộ nghĩnh", và một quyết định của gia đình người bệnh và bác sỹ không điều trị mê sảng có thể là đúng.

Tuy nhiên, hay gặp hơn đó là mê sảng giai đoạn cuối gây khổ sở cho người bệnh, gia đình và đòi hỏi phải được điều trị. Mê sảng có thể gây ảnh hưởng đến khả năng cảm nhận của gia đình để an ủi người bệnh và có thể làm cho người bệnh không thể nhận ra và báo cáo lại các triệu chứng quan trọng.

Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây mê sảng có thể khắc phục được (xem chương 8), nhưng việc xác định và điều trị nguyên nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời thường lại đơn giản chỉ là vấn đề chú ý đến sự lựa chọn và liều dùng các thuốc có hoạt tính tâm thần.

Khi nguyên nhân của mê sảng không thể xác định được, không điều trị được, hoặc không thể hiệu chỉnh đủ nhanh được thì có thể điều trị triệu chứng của mê sảng bằng các thuốc an thần và các benzodiazepin. Haloperidol là thuốc hay được sử dụng với liều 1- 10 mg uống, tiêm dưới da, tiêm bắp cơ, hoặc tiêm tĩnh mạch hai hoặc ba lần một ngày, song có thể có các tác dụng phụ đáng kể với hệ ngoại tháp. Thioridazin (bắt đầu với liều 25 mg uống ba lần một ngày) và risperidon (1- 3 mg uống hai lần một ngày) có thể hữu ích trong mê sảng, nhưng chúng chỉ có sẵn dưới dạng uống.

Các benzodiazepin chẳng hạn như lorazepam (0,5- 2 mg uống, ngậm dưới lưỡi, tiêm dưới da, hoặc tiêm tĩnh mạch 4- 6 giờ một lần) có thể có ích như là một thuốc bổ trợ cho các thuốc an thần kinh ở trên, đặc biệt trong vấn đề giải quyết sự lo âu. Khi mê sảng kháng lại điều trị và vẫn tiếp tục không thể dung nạp thì có thể phải cần thuốc giảm đau an thần như midazolam (0,5- 5 mg/giờ tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) hoặc các barbiturat và có thể thu được kết quả nhanh.

DINH DƯỠNG VÀ BÙ DỊCH

Gần đây, sự nhận biết của các bác sỹ dưỡng đường về các lợi ích y học tiềm tàng đối với việc ngừng hay tiếp tục bù dịch và nuôi dưỡng nhân tạo (bao gồm muối ăn qua ống thông, dinh dưỡng ngoài đường tiêu hoá và truyền dịch tĩnh mạch) ở giai đoạn cuối cuộc đời mà không gây ra hoặc làm tăng sự bất ổn của người bệnh ngày càng tăng.

Khi không có sự nuôi dưỡng, thời gian kéo dài cuộc sống của người bệnh được xác định phần nhiều là dựa vào dự trữ mỡ của người bệnh. Một người trưởng thành bình thường đã được nuôi dưỡng tốt có thể hi vọng sống được 70 ngày nhờ sự tiêu hủy calo dự trữ. Ở giai đoạn cuối cuộc đời, cho ăn khi không đói và dinh dưỡng nhân tạo sẽ đi kèm với một số các biến chứng tiềm tàng. Ép ăn có thể gây buồn nôn, nôn ở người bệnh và sẽ dẫn đến ỉa chảy trong tình trạng kém hấp thu. Nuôi dưỡng có thể làm tăng tiết dịch đường miệng và đường thở nên có nguy cơ bị nghẹt thở, sặc, và khó thở. Nuôi ăn qua ống thông mũi dạ dày hoặc qua ống mở dạ dày và dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa hoàn toàn tạo cho người bệnh các nguy cơ nhiễm trùng, chảy máu cam, tràn khí vùng phổi, rối loạn điện giải và sặc, đồng thời cũng phải ngăn giữ người bệnh mê sảng để phòng ngừa bít tắc catheter và ống thông.

Nếu như nhịn đói có thể làm người bệnh bị yếu, ngủ lịm, và lãnh đạm thì việc ngừng dinh dưỡng ở giai đoạn cuối chỉ gây đói hoặc tình trạng nguy cấp không đáng kể. Người bệnh thường không thấy đói khi bị thiếu hoàn toàn năng lượng và tình trạng tăng ceton huyết liên quan thiếu năng lượng sẽ tạo cảm giác khỏe, giảm đau, và khoan khoái nhẹ. Tuy nhiên, chỉ cần đưa vào cơ thể các lượng nhỏ carbonhyrat (như dung dịch dextrose tĩnh mạch 5%) sẽ chặn được sản xuất ra ceton và có thể làm cùn các tác dụng tích cực của việc nhịn đói hoàn toàn.

Ngừng cung cấp dịch có thể dẫn đến chết trong một vài ngày đến một tháng. Chất lượng cuộc sống của người bệnh ở giai đoạn cuối có thể phải chịu ảnh hưởng không mong muốn bởi dịch bổ sung do sự phân bố của nó và do sự tiết dịch đường thở (gây sặc hoặc "tiếng nấc hấp hối"), đa niệu, và tiến triển hoặc trầm trọng cổ trướng, tràn dịch màng phổi hoặc các tràn dịch khác, phù ngoại biên và phù phổi.

Mặc dù vẫn chưa rõ ràng là ở chừng mực nào thì việc từ chối cung cấp dịch ở giai đoạn cuối sẽ tạo ra một cảm giác khó chịu vì khát, song với bất kỳ

cảm giác khát nào như thế thì có thể làm giảm đơn giản bằng cách làm ẩm miệng. Các miếng nước đá, kẹo cứng, miếng gạc, hoặc một dung dịch có các thành phần bằng nhau gồm dung dịch nystatin, lidocain nhớt, diphendydramin và dung dịch súc miệng có bạc hà là rất hữu ích.

Mỗi người bệnh ở giai đoạn cuối cuộc đời đều có quyền từ chối cung cấp dinh dưỡng và dịch. Tuy nhiên, việc cung cấp hoặc ngừng thức ăn hoặc nước qua đường miệng không chỉ đơn thuần là một quyết định y học bởi vì làm như thế có thể có ý nghĩa xã hội và văn hóa sâu sắc đối với người bệnh, gia đình, và bác sỹ. Việc ngừng cung cấp dinh dưỡng và dịch qua ruột hoặc ngoài đường tiêu hóa phải vượt qua thách thức với quan niệm rằng việc nuôi dưỡng là một cách biểu lộ của lòng trắc ẩn và tình yêu. Trên thực tế, người bệnh ở giai đoạn cuối, đã lựa chọn việc ngừng việc cung cấp dịch và dịch dưỡng lẽ ra không nhất thiết là phải chịu đựng đói và khát. Có thể động viên gia đình và bè bạn giãi bày tình yêu và sự chăm sóc theo các cách khác hơn là những nỗ lực nhồi ăn hay truyền bù dịch và dinh dưỡng đường tiêm truyền cho người bệnh.

NGỪNG SỰ TRỢ GIÚP

Yêu cầu ngừng chăm sóc từ những bệnh nhân đã nắm được tình hình đầy đủ và còn đủ năng lực hoặc từ những người đại diện của người bệnh phải được tôn trọng. Bác sỹ nhận được các yêu cầu như thế phải ghi nhận và khám phá ý nghĩa của sự biến đổi này đối với các mục đích chăm sóc sức khỏe. Hay nói một cách khác, bác sỹ có thể xác định một cách đơn phương rằng sự can thiệp y khoa thêm nữa là không thích hợp về mặt y học, ví dụ tiếp tục chạy thận nhân tạo ở một bệnh nhân sắp chết vì suy yếu nhiều cơ quan. Trong những trường hợp như thế, ý định của bác sỹ nhằm ngừng một can thiệp cụ thể nào đó phải được làm sáng tỏ với bệnh nhân và gia đình người bệnh. Nếu như có sự bất đồng ý kiến về phép tắc nghề nghiệp thì phải tìm kiếm sự hỗ trợ của một ủy ban đạo đức thuộc tổ chức nào đó.

Việc ngừng các can thiệp kéo dài sự sống chẳng hạn như thông khí cơ học phải được tiếp cận cẩn thận để tránh sự đau đớn không cần thiết cho người bệnh cũng như sự kiệt quệ đối với người chăm sóc. Các bác sỹ phải nói cho người bệnh và gia đình họ biết về tiến trình của các sự kiện sẽ xảy ra và sự khó khăn trong vấn đề xác định chính xác thời điểm chết sau khi ngừng trợ giúp. Các thuốc an thần và giảm đau phải được sử dụng với liều hiệu quả và

ở các khoảng thời gian thích hợp để đảm bảo sự dễ chịu cho người bệnh cho dù có các nguy cơ ức chế hô hấp hoặc tăng huyết áp. Scopolamin, 10μg/giờ tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, là hữu ích để kiểm soát sự tăng tiết đường hô hấp và "tiếng nấc hấp hối". Bảng 2- 6 cung cấp các chỉ dẫn ngừng thông khí cơ học.

Bảng 2- 6. Các chỉ dẫn khi ngừng thông khí cơ học [1]

1. Ngừng các thuốc hoạt mạch và các thuốc khác không liên quan đến sự bất ổn của người bệnh, chẳng hạn như các kháng sinh, dịch tĩnh mạch, các phương pháp chẩn đoán.
2. Ngừng các thuốc chẹn thần kinh cơ.
3. Dừng các opiod hoặc các thuốc an thần để loại trừ tình trạng nguy cấp. Nếu chưa dùng an thần, thì bắt đầu bằng Fentanyl 10 μg (hoặc morphin sulfat 10 mg) tiêm tĩnh mạch một lần cả khối và truyền tĩnh mạch Fentanyl 100 μg trong một giờ (hoặc morphin sulfat 10 mg/giờ qua đường tĩnh mạch).

 Tình trạng nguy cấp biểu hiện qua các dấu hiệu nhịp thở > 24, xuất hiện thương tổn đỏ ở mũi, sử dụng cơ hô hấp phụ, nhịp tim tăng trên 20%, huyết áp tối đa tăng trên 20%, mặt nhăn nhó, tay nắm chặt.
4. Giảm FiO_2 xuống bằng không khí phòng và giảm PEED về tới O cm H_2O.
5. Quan sát bệnh nhân để phát hiện tình trạng nguy cấp

 Nếu bệnh nhân bị nguy cấp, tăng opiod bằng cách nhắc lại liều tiêm tĩnh mạch cả khối và tăng tốc độ truyền lên bằng với truyền 50 μg Fentanyl (hoặc 5 mg morphin sulfat)[2], sau đó quay trở lại quan sát theo dõi người bệnh.

 Nếu bệnh nhân không bị nguy cấp, đặt tay lên bộ phận hình chữ T tiếp tục quan sát theo dõi.

 Nếu vẫn không bị tình trạng nguy cấp thì rút ống cho người bệnh và tiếp tục quan sát.

[1] Được phép trích sửa đổi theo San Francisco General Hospital Guidelines for Withdrawal of Mechanical Ventilation/Life support.

[2] Hỗ trợ thông khí có thể được tăng cho tới khi các opioid bổ sung có tác dụng.

CÁC VẤN ĐỀ TÂM LÝ XÃ HỘI VÀ TINH THẦN

Cái chết không phải là ngoại lệ hay thậm chí xét về cơ bản nó là một sự kiện sinh học. Nó là một kinh nghiệm bản thân rất riêng tư với các ý nghĩa sâu sắc về tâm lý, ý nghĩa giữa con người với con người và sự tồn tại. Với nhiều người ở giai đoạn cuối cuộc đời, triển vọng về một cái chết sắp xảy ra kích thích một sự đánh giá sâu sắc và khẩn cấp về cá tính, chất lượng mối quan hệ của họ và ý nghĩa, mục đích sự tồn tại của họ. Như Ira Byock đã quan sát, trong khi các triệu chứng thực thể là "sự ưu tiên số một" trong chăm sóc người bệnh giai đoạn cuối, thì "mục đích sau cùng" lại là giúp người bệnh chết tốt hơn.

Các thử thách về tâm lý

Năm 1969, Elisabeth Kübler- Ross đã xác định 5 giai đoạn hay 5 kiểu cảm xúc tâm lý mà người bệnh giai đoạn cuối có thể phải trải qua: chối từ và sống tách biệt, giận dữ, thương lượng, trầm cảm và chấp nhận. Không phải người bệnh nào cũng đều phải trải qua các cảm xúc này và không nhất thiết là tiến triển theo trình tự này. Ngoài 5 giai đoạn này ra là các thử thách không ngừng về sự lo lắng và sợ hãi còn chưa biết rõ. Thông tin đơn giản, lắng nghe, khẳng định và hỗ trợ có thể giúp người bệnh vượt qua các thử thách tâm lý này. Liệu pháp tâm lý và nhóm trợ giúp cũng có thể có ích lợi tốt.

Các thử thách về mặt xã hội

Ở cuối cuộc đời, người bệnh phải được khuyến khích để tháo bỏ các ràng buộc cá nhân, nghề nghiệp, và công việc. Điều này có thể bao gồm cả việc hoàn tất công việc quan trọng hoặc các dự án cá nhân, phân chia tài sản viết di chúc, và bố trí việc tang lễ và chôn cất.

Triển vọng về cái chết thường thôi thúc người bệnh kiểm tra chất lượng các mối quan hệ giữa người với người, bao gồm cả mối quan hệ của họ với bác sỹ. Cái chết có thể tăng thêm nhu cầu của bệnh nhân đối với sự chăm sóc nhận được từ bác sỹ, làm nổi bật sự ràng buộc không chối bỏ được của bác sỹ và nhu cầu của người bệnh về sự cảm thông và lòng trắc ẩn của bác sỹ.

Nỗi lo lắng về các mối quan hệ bất hòa hay “công việc không bao giờ tận hết” với những người này sẽ có ý nghĩa khác và sự quan tâm đến vấn đề hòa giải có thể ở mức độ tột bậc đối với người sắp chết. Ở giai đoạn cuối cuộc đời, dù là các mối quan hệ với người khỏe cũng phải đạt được đầy đủ (xem bảng 2- 7).

Bảng 2- 7. Năm lời bày tỏ để hoàn chỉnh các mối quan hệ quan trọng giữa người với người[1]

(1) "Tha thứ cho tôi "	(một lời bày tỏ về sự hối hận)
(2) Tôi tha thứ cho rồi	(biểu thị sự chấp thuận)
(3) Cám ơn	(bày tỏ sự biết ơn)
(4) Tôi yêu anh/chị...	(bày tỏ sự yêu mến)
(5) Tạm biệt	(từ biệt ra đi).

[1] Nhận xét của bác sĩ Ira R.Byock

Các thử thách về mặt tinh thần

Tinh thần là những nỗ lực để hiểu và chấp nhận ý nghĩa cơ bản của cuộc sống, các mối quan hệ của mỗi người với bản thân và với người khác, vị trí của mỗi người trong vũ trụ và khả năng của một "đấng tối cao" trong vũ trụ. Tinh thần được phân biệt với bất kỳ thói quen tín ngưỡng đặc biệt hay các niềm tin bất kỳ nào và nhìn chung nó được xem xét như là một mối quan hệ của loài người trong vũ trụ.

Có lẽ tại bởi một sự chăm sóc duy nhất không thích hợp với thách thức sinh học của việc lường trước được cái chết hoặc có lẽ do các cảm giác bất ổn hay bất lực mà các bác sỹ thường bỏ qua các mối quan tâm về tinh thần của người bệnh hoặc chuyển các vấn đề quan trọng này theo phản xạ đến các bác sỹ tâm lý hoặc những người chăm sóc khác (y tá, nhân viên xã hội, tu sĩ).

Tuy nhiên, các thử thách tồn đọng trong cái chết lại chính là hạnh phúc của con người ở giai đoạn cuối và là mối quan tâm thực sự của các bác sỹ. Trong khuôn khổ một mô hình chăm sóc y học về tâm sinh lý học tinh thần, các bác sỹ có thể làm nhiều hơn cả việc chỉ cung cấp sự dễ chịu đơn giản về thể xác và kiểm soát các triệu chứng phiền toái. Các bác sỹ có thể giúp người bệnh chết tốt hơn, bằng cách cung cấp sự chăm sóc trên tổng thể con người, giúp người bệnh dễ chịu về thể xác và trợ giúp về mặt xã hội bằng cách tạo điều kiện để họ phát hiện ra ý nghĩa độc nhất của bản thân họ trong thế giới và một sự chấp nhận cái chết như là một phần của cuộc đời.

Không giống như các bệnh thực thể chẳng hạn như nhiễm trùng và gãy xương mà thường yêu cầu điều trị bằng một can thiệp của bác sỹ, các lo lắng bận tâm về tinh thần của người bệnh thường chỉ cần sự chú ý của bác sỹ, sự lắng nghe và sự làm chứng của họ. Các bác sỹ nên có thói quen hỏi người bệnh về mối quan tâm tinh thần của họ và hỏi xem họ có mong muốn thảo luận điều gì không? Ví dụ, có thể hỏi người bệnh "anh/ chị có bận tâm về điều gì trong lòng không?", tóm lại đó là các giao tiếp mà bác sỹ thể hiện được sự quan tâm của mình đến toàn thể những điều mà người bệnh trải qua và tạo ra một cơ hội để người bệnh chia sẻ những cảm nhận về cuộc sống nội tâm của họ. Các câu hỏi mà tạo nên một "tổng quan các mối quan hệ" đang tồn tại được trình bày trong bảng 2- 8.

Chăm sóc các mối lo âu về tinh thần của người bệnh có nghĩa là phải đòi hỏi sự lắng nghe chăm chú kỹ lưỡng các câu chuyện của họ. Nói chuyện sẽ đem đến cho người bệnh cơ hội để nói ra cái điều có ý nghĩa với họ và gỡ bỏ

cho họ một số điều ẩn khuất. Gợi ý người bệnh chia sẻ câu chuyện của họ với các thành viên trong gia đình họ, ghi câu chuyện của họ vào băng hình hoặc băng âm, làm một quyển album ảnh, tổ chức một cuốn sách dán tranh ảnh hoặc viết một tự truyện có thể làm cho cuộc nói chuyện dễ dàng hơn.

Trong khi cái chết có thể là một giai đoạn mất chức năng thực thể không thể tránh khỏi, thì ở cuối cuộc đời cũng đem đến cho người bệnh một cơ hội cho sự phát triển tâm lý, quan hệ giữa người với người, và tinh thần. Mỗi cá thể có thể phát triển, thậm chí là đạt được một cảm giác hạnh phúc hoặc siêu việt ở mức độ cao trong tiến trình đi đến cái chết. Bằng cách lắng nghe, nâng đỡ, và có sự hiện diện các bác sỹ có thể giúp đỡ bồi dưỡng kiến thức này cho người bệnh và có thể là một chất xúc tác cho các biến đổi này. Còn hơn cả việc nghĩ về cái chết chỉ đơn giản là giai đoạn cuối cuộc đời, các bác sỹ và các bệnh nhân nên thực hiện theo một mô hình tiến bộ về cái chết, mô hình này giúp ghi nhận một loạt các sự kiện và nhiệm vụ phát triển suốt cuộc đời đồng thời cho phép phát triển hơn ở giai đoạn cuối đời.

Bảng 2- 8. Một tổng quan về sự tồn tại của các mối quan hệ

Nội tâm

- Anh/chị/ ông bà/ cảm thấy trong lòng mình ra sao?[1]
- Bệnh tật/ cái chết có ý nghĩa như thế nào?
- Nghĩ gì về nguyên nhân của bệnh?
- Trước đây bệnh đã chữa khỏi ra sao?
- Hiện nay có thực sự có nhu cầu lành bệnh không?
- Quyền lợi hiện tại là gì?
- Hy vọng điều gì?

Giữa người với người

- Ai là người quan trọng nhất với anh/chị, ông/bà... ?
- Sự ốm đau/cái chết quan trọng đối với ai?
- Có công việc gì chưa làm xong với những người quan trọng khác không?

Vượt ra ngoài bản thân

- Nguồn sức mạnh, sự giúp đỡ, hoặc niềm hy vọng là gì?
- Có mối quan tâm về tinh thần hay một thực hành về tinh thần nào không?
- Nếu có, tinh thần này liên quan đến bệnh/cái chết ra sao và làm thế nào có thể hợp nhất tinh thần vào trong chăm sóc sức khỏe?
- Anh/chị, ông/bà.. nghĩ gì về điều xảy ra sau khi chết?
- Bệnh/ cái chết có thể phục vụ cho mục đích gì?
- Ông/ bà, anh/chị.. nghĩ như thế nào về điều đang cố gắng xảy ra ở đây?

[1]Nhận xét của IR Byock, DB Larson và AL Suchman.

CÁC NHIỆM VỤ SAU KHI BỆNH NHÂN TỬ VONG

Sau cái chết của bệnh nhân, bác sỹ phải làm một số nhiệm vụ, đó là những nhiệm vụ bị yêu cầu và cả nhiệm vụ được nhờ cậy. Bác sỹ phải thông báo cho gia đình người bệnh về cái chết của họ một cách trực tiếp và rõ ràng. Nó những lời cảm thông sâu sắc, an ủi làm ấm lòng gia đình dành thời gian trả lời các câu hỏi của gia đình và chia sẻ nỗi khổ đau ban đầu và có một phòng riêng yên tĩnh cho gia đình họ vào lúc này là thích hợp và thật đáng cảm kích.

CÔNG BỐ TỬ VONG

Ở hầu hết các bang của Mỹ, các bác sỹ phải có nghĩa vụ pháp lý đối với vấn đề khẳng định cái chết của một bệnh nhân theo một tiến trình được gọi là "công bố tử vong". Bác sỹ phải xác nhận là người bệnh đã ngừng thở tự phát và ngừng hoạt động tim, đồng tử đã cố định và giãn. Ghi chép mô tả các dấu hiệu này và thời điểm tử vong phải được đưa vào biểu đồ của người bệnh.

Trong khi sự công bố tử vong có thể dường như giống như một nghi thức rầy rà và không cần thiết, thì các bác sỹ có thể sử dụng thời gian này để làm yên lòng những người thân của bệnh nhân ở bên giường họ rằng họ qua đời một cách thanh thản và họ đã được đón nhận tất cả các phương pháp điều trị thích hợp. Cả bác sỹ và gia đình người bệnh có thể sử dụng nghi thức công bố tử vong như một cơ hội để xử lý về mặt cảm xúc cái chết của người bệnh.

Việc báo cáo một cách chính xác nguyên nhân cơ bản của cái chết trong giấy chứng tử cũng được yêu cầu một cách hợp pháp và quan trọng đối với cả bệnh nhân và gia đình người bệnh (vì các mục đích bảo hiểm và sự cần thiết đối với tiền sử bệnh của gia đình) và quan trọng trong nghiên cứu dịch tễ bệnh và sức khỏe cộng đồng. Đáng tiếc là gần đây nghiên cứu đã cho thấy rằng các bác sỹ không được đào tạo và không có kỹ năng trong việc hoàn tất đúng các giấy chứng tử. Các bác sỹ cần phải chi tiết, cụ thể nguyên nhân chính gây tử vong (ví dụ: "xơ gan mất bù" và nguyên nhân góp phần gây tử vong hoặc viêm gan B, viêm gan C và viêm gan mạn tính do rượu) cũng như bất cứ tình trạng bệnh nào đi kèm với nó (ví dụ: "suy thận cấp") và không nên chỉ đơn giản ghi "ngừng tim" như là nguyên nhân của tử vong.

KHÁM NGHIỆM ĐẠI THỂ VÀ HIẾN PHỦ TẠNG

Thảo luận có lựa chọn và có được sự bằng lòng làm khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng với chính người bệnh trước khi chết thường là tốt nhất trong thực hành. Điều này nhấn mạnh nguyên tắc tự quản của người bệnh và làm giảm bớt đi các trách nhiệm của các thành viên trong gia đình đang phải chịu đựng sự đau khổ trong suốt thời gian theo dõi sát sao cái chết của người mà mình yêu.

Các bác sỹ phải nhạy cảm với các khác biệt về đạo đức và văn hóa trong các thái độ đối với việc khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng. Người bệnh và gia đình họ phải được nhắc nhở về quyền của họ đối với việc giới hạn khám nghiệm đại thể và dâng hiến phủ tạng theo bất cứ cách nào mà họ chọn. Các bác sỹ giải phẫu bệnh có thể tiến hành khám nghiệm mà không gây ảnh hưởng đến các kế hoạch tang lễ hay hình dạng của người đã chết.

Các kết quả của một khám nghiệm đại thể có thể giúp các thành viên còn sống trong gia đình (và các bác sỹ) hiểu được nguyên nhân chính xác của cái chết ở người bệnh và tạo ra một cảm giác về một sự việc đã kết thúc. Một cuộc họp giữa gia đình và bác sỹ để xem xét lại các kết quả của đại thể bệnh đang trải qua và trả lời các câu hỏi của họ. Đáng tiếc là mặc dù có các ưu điểm của việc tiến hành các thăm khám sau chết, song tỷ lệ khám nghiệm hiện nay về đại thể đã giảm đáng kể tới mức dưới 15%.

Hầu hết người dân ở Mỹ ủng hộ việc hiến phủ tạng để cấy ghép. Tuy nhiên, gần đây việc cấy ghép tạng bị hạn chế trầm trọng vì không có sẵn phủ tạng người cho. Nhiều người, chấp nhận cho phủ tạng và gia đình của họ trải qua một cảm giác như đang đón nhận phần thưởng vì họ đã góp phần cứu cuộc sống của người khác.

SỰ THEO DÕI VÀ NỖI KHỔ ĐAU

Sự chăm sóc thực sự người bệnh ở giai đoạn cuối còn bao gồm cả theo dõi các thành viên còn sống trong gia đình người bệnh sau khi người bệnh qua đời. Theo dõi có thể giúp các bác sỹ đánh giá nỗi khổ đau mà gia đình người bệnh đang trải qua và để làm yên lòng họ. Các bác sỹ có thể giới thiệu các nhóm trợ giúp và tư vấn cho gia đình người bệnh khi cần. Một chiếc thiệp chia buồn hay một cú điện thoại của bác sỹ gọi đến gia đình sau khi người bệnh qua đời vài ngày hoặc vài tuần giúp bác sỹ bày tỏ sự quan tâm tới gia đình và người đã khuất.

Sau khi một bệnh nhân qua đời, bác sỹ cũng có thể rơi vào tình trạng đau buồn. Tuy các bác sỹ có thể tương đối không bị ảnh hưởng bởi cái chết của một số bệnh nhân, song một số cái chết khác có thể gây ra cảm giác buồn, mất mát, và tội lỗi. Các cảm xúc này phải được ghi nhận như là bước đầu trong sự nghiệp của các bác sĩ hay đề phòng trong tương lai.

Đối với các bác sỹ, sự đau buồn trước sự qua đời của người bệnh là bình thường. Mỗi bác sỹ có thể tìm cách riêng mình hoặc các hoạt động giao tiếp để giúp cho họ giải quyết nỗi buồn đau tốt nhất. Khóc, sự nâng đỡ của đồng nghiệp, thời gian để suy ngẫm, các nghi thức tang lễ truyền thống hoặc cá nhân, tất cả đều có thể có hiệu quả. Tham dự đám tang của một bệnh nhân đã qua đời có thể làm cho bác sỹ cảm thấy nhẹ nhàng hơn và điều này được gia đình người bệnh rất cảm kích và nó có thể là nhân tố sau cùng để chăm sóc tốt con người ở cuối cuộc đời.

Gan, đường mật và tụy 3

BS. Lawrence S.Friedman
BS. Nguyễn Hải Yến

HOÀNG ĐẢM (VÀNG DA)

Hoàng đảm là do sự tích tụ bilirubin- sản phẩm màu hơi đỏ của sự chuyển hóa hem- trong các mô cơ thể; nguyên nhân có thể do gan hoặc ngoài gan. Tăng bilirubin huyết có thể do những bất thường trong quá trình hình thành, vận chuyển, chuyển hóa và bài tiết bilirubin. Bilirubin huyết thành toàn phần bình thường là 0,2- 1,2 mg/dl và hoàng đảm có thể không được phát hiện trên lâm sàng cho tới khi mức bilirubin tăng khoảng 3mg/dl.

Về mặt sinh bệnh học, hoàng đảm có thể do bilirubin liên hợp hoặc không liên hợp chiếm ưu thế trong huyết thanh (bảng 3-1). Tăng bilirubin không liên hợp trong máu có thể do sự sản xuất quá mức bilirubin bởi vì huyết tán; giảm bắt giữ bilirubin ở gan do một số thuốc; hoặc giảm sự kết hợp của bilirubin với glucuronid như trong hội chứng Gilbert gây giảm nhẹ glucuronyl transferase, hoặc hội chứng Crigler-Naijar do giảm một cách vừa phải hoặc không có glucuronyl transferase. Tăng chủ yếu bilirubin liên hợp trong máu có thể do gan giảm tiết bilirubin do bệnh tế bào gan, sử dụng thuốc, nhiễm trùng, các rối loạn di truyền như hội chứng Dubin- Johnson hoặc tắc nghẽn đường mật ngoài gan. Những biểu hiện của một số hội chứng tăng bilirubin huyết được tóm tắt ở trong bảng 3- 2. Thuật ngữ "ứ mật" chỉ ra sự ứ đọng mật trong gan và thuật ngữ hoàng đảm ứ mật thường được dùng khi có tăng bilirubin liên hợp trong máu do giảm sự lưu thông mật.

Những biểu hiện của các bệnh đi kèm với hoàng đảm

A. Tăng bilirubin không liên hợp trong máu

Mệt mỏi hoặc đau bụng, lưng có thể gặp trong cơn huyết tán cấp. Màu sắc của phân và nước tiểu bình thường, có hoàng đảm nhẹ, tăng bilirubin gián tiếp (chưa liên hợp) trong máu nhưng không có bilirubin trong nước tiểu và lách to, trừ trường hợp thiếu máu hồng cầu liềm. Gan to có thể hồi phục.

B. Tăng bilirubin liên hợp trong máu

1. Các hội chứng ứ mật di truyền hoặc ứ mật trong gan

Bệnh nhân có thể không có triệu chứng; ứ mật gián cách thường kèm theo ngứa, phân bạc màu và đôi khi khó chịu.

2. Bệnh tế bào gan

Khó chịu, chán ăn, sốt ở mức độ nhẹ, khó chịu ở phần tư trên bên phải của bụng là những biểu hiện thường gặp. Nước tiểu sẫm màu, hoàng đảm và vô kinh có thể gặp. Gan to, đau; sao mạch; ban đỏ ở lòng bàn tay; cổ trướng; vú to ở nam giới; rụng lông; hơi thở có mùi đặc trưng của viêm gan và loạn giữ tư thế có thể có, tuỳ thuộc vào nguyên nhân, mức độ nặng, và sự kéo dài của rối loạn chức năng gan.

C. Tắc mật

Có thể có đau bụng ở phần tư trên bên phải, sụt cân (gợi ý tới carcinoma), hoàng đảm, nước tiểu sẫm màu và phân bạc màu. Các triệu chứng và dấu hiệu có thể gián đoạn do sỏi hoặc carcinoma ở túi mật hoặc nơi gặp nhau của các ống mật trong gan. Đau có thể không có trong giai đoạn đầu của ung thư tụy. Có máu vi thể trong phân gợi ý tới ung thư, nhất là ung thư túi mật. Gan to, túi mật có thể nhìn và sờ thấy (dấu hiệu Courvoisier), cổ trướng, trực tràng biến dạng hình cái giá đỡ (dấu hiệu Blumer) và sụt cân cũng gợi ý tới ung thư. Sốt và ớn lạnh gợi ý có viêm đường mật.

Các phương pháp chẩn đoán để đánh giá bệnh gan và hoàng đảm (bảng 3-3)

A. Xét nghiệm

Tăng mức aminotransferase (AST, ALT) trong huyết thanh do hoại tử hoặc viêm tế bào gan; ALT đặc hiệu cho gan hơn AST, nhưng mức AST ít nhất là gấp 2 lần ALT mới điển hình cho tổn thương gan do rượu. Tăng mức phosphatase kiềm gợi ý có ứ mật hoặc bệnh gan thâm nhiễm (như khối u, áp xe, u hạt). Tăng phosphatase kiềm có nguồn gốc từ gan hơn là từ xương, ruột non hoặc bánh rau được gợi ý bằng sự kết hợp với tăng mức gamma glutamyl transpeptidase hoặc 5'- nucleotidase.

B. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan qua da được tiến hành để xác định nguyên nhân và mức độ mô học của rối loạn chức năng tế bào gan hoặc bệnh gan thâm nhiễm. Ở

những bệnh nhân nghi ngờ có bệnh di căn hoặc khối u gan thì nên tiến hành sinh thiết gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc CT scan.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chứng minh đường mật giãn bằng siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT scan) chỉ ra có tắc nghẽn đường mật với độ nhạy 90- 95%. Siêu âm, CT scan và MRI có thể được sử dụng để phát hiện gan to, khối u trong gan và những thay đổi của tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Những giới thiệu gần đây cho thấy CT scan pha động mạch xoắn ốc, trong đó gan được vẽ hình trong tăng đỉnh gan khi bệnh nhân chỉ giữ một hoặc hai nhịp thở, đã cải thiện độ chính xác của chẩn đoán. Chụp CT scan tĩnh mạch cửa, trong đó hình ảnh xuất hiện sau tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch qua catheter đặt trong động mạch mạc treo trên và siêu âm trong mổ cũng là những kỹ thuật nhạy nhất để xác định các tổn thương nhỏ trong gan, nó thích hợp cho việc cắt khối di căn. MRI là kỹ thuật chính xác nhất để xác định tổn thương đơn độc ở gan như u mạch máu, tăng sản dạng nốt cục bộ hoặc thâm nhiễm mỡ cục bộ và để xác định sự quá tải sắt trong gan. Vì giá thành thấp hơn nhiều, nên siêu âm (350 đôla) là thích hợp hơn so với CT scan (1200- 1400đôla) hoặc MRI (2000 đôla) trong thử nghiệm sàng lọc. Siêu âm có thể xác định sỏi mật với độ nhạy 95%.

Chụp tụy, đường mật ngược dòng qua nội soi (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography- ERCP) hoặc chụp đường mật qua da (Percutaneous transhepatic cholangiography- PTC) có thể xác định nguyên nhân, vị trí, và mức độ nghẽn mật. Những biến chứng nặng của PTC xảy ra khoảng 3% các trường hợp, bao gồm sốt, nhiễm khuẩn huyết, thấm mật phúc mạc, và xuất huyết trong phúc mạc. ERCP cần phải được các chuyên gia nội soi có kỹ năng và có thể được áp dụng để phát hiện các nguyên nhân của tụy hoặc túi mật gây hoàng đảm để tiến hành mở bóng Vater và loại sỏi hoặc luồn ống thông có lưới (stent) qua tổn thương gây tắc nghẽn. Các biến chứng của ERCP bao gồm viêm tụy trong 5% các trường hợp, và ít gặp hơn là viêm đường mật, chảy máu hoặc thủng tá tràng sau mở bóng Vater. Siêu âm qua nội soi nếu có là kỹ thuật nhạy nhất để phát hiện những tổn thương nhỏ của túi mật hoặc đầu tụy và để phát hiện sự xâm lấn vào tĩnh mạch cửa của ung thư tụy. Chụp tụy đường mật cộng hưởng từ (Magnetic resonance cholangiopancreatography- MRCP) được đưa ra gần đây là phương pháp nhạy, không gây chảy máu để phát hiện sỏi đường mật, hẹp, và giãn dù không áp dụng trị liệu của ERCP.

Bảng 3- 1. Phân loại hoàng đảm

Loại tăng bilirubin huyết	Vị trí và nguyên nhân
Tăng bilirubin gián tiếp	Tăng tạo ra bilirubin (thiếu máu huyết tán, phản ứng huyết tán, tụ máu, nhồi máu) Giảm bắt giữ và dự trữ bilirubin (như tăng bilirubin huyết sau viêm gan, hội chứng Gilbert, hội chứng Crigler- Najjar, phản ứng thuốc)
Tăng bilirubin trực tiếp	**Các hội chứng ứ mật di truyền** Không bài tiết được bilirubin liên hợp (hội chứng Dubin- Johnson, hội chứng Rotor) **Rối loạn chức năng tế bào gan** Tổn thương biểu mô đường mật (như viêm gan, xơ gan) Ứ mật trong gan (một số thuốc, xơ gan mật, nhiễm trùng, hoàng đảm sau phẫu thuật) Tổn thương tế bào gan hoặc ứ mật trong gan do các nguyên nhân khác (nhiễm xoắn khuẩn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, viêm đường mật, bệnh sarcoid, u lympho, độc tố công nghiệp). **Nghẽn mật** Sỏi ống mật chủ, hẹp đương mật, carcinoma đường mật, viêm đường mật xơ hóa, viêm tụy, u tụy.

Bảng 3- 2. Các rối loạn có tăng bilirubin huyết

	Bản chất của thiếu hụt	Loại tăng bilirubin	Đặc trưng lâm sàng và mô bệnh học
Hội chứng Gilbert	Thiếu hụt glucuronyl transferase	Bilirubin chưa liên hợp (gián tiếp)	Hoàng đảm, di truyền không triệu chứng, lành tính. Tăng bilirubin huyết sau 24-36 giờ nhịn đói. Không cần điều trị. Tiên lượng tốt.
Hoàng đảm tự phát mạn tính có tính gia đình (hội chứng Dubin - Johnson)	Mất chức năng bài tiết của các tế bào gan	Bilirubin liên hợp (trực tiếp)	Hoàng đảm di truyền, không triệu chứng, lành tính. Không nhìn thấy túi mật trên chụp túi mật qua đường miệng. Gan tăng sắc tố sẫm màu trên khám đại thể. Sinh thiết cho thấy có tăng sắc tố nâu ở trung tâm tiểu thùy. Tiên lượng tốt
Hội chứng Rotor			Tương tự hội chứng Dubin-Johnson nhưng gan không tăng sắc tố và túi mật được nhìn thấy trên phim X quang chụp túi mật qua đường miệng. Tiên lượng tốt
Ứ mật gián cách, lành tính	Ứ mật bệnh sinh chưa rõ, thường có tính gia đình	Bilirubin liên hợp và chưa liên hợp (toàn phần)	Hoàng đảm tự phát, gián đoạn, lành tính, ngứa và khó chịu. Khởi phát sớm trong đời và có thể tồn tại dai dẳng suốt đời. Phosphatase kiềm tăng. Ứ mật được phát hiện trên sinh thiết gan (sinh thiết là bình thường trong lúc lui bệnh). Tiên lượng tốt.
Hoàng đảm tái phát trong thai kỳ			Hoàng đảm ứ mật lành tính chưa rõ nguyên nhân, thường gặp trong 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén. Ngứa, các triệu chứng dạ dày ruột, và các xét nghiệm chức năng bài tiết của gan bất thường. Ứ mật được ghi nhận trên sinh thiết gan. Tiên lượng tốt, nhưng tái phát ở những lần mang thai sau hoặc khi sử dụng các viên thuốc tránh thai là đặc trưng của bệnh

Bảng 3- 3. Các xét nghiệm chức năng gan: giá trị bình thường và những thay đổi trong hai loại hoàng đảm

Các xét nghiệm	Giá trị thông thường	Hoàng đảm do tế bào gan	Hoàng đảm do tắc nghẽn không biến chứng
Bilirubin Trực tiếp Gián tiếp	 0,1 - 0,3 mg /dL 0,2 - 0,7 mg /dL	 Tăng Tăng	 Tăng Tăng
Bilirubin niệu	Không có	Tăng	Tăng
Albumin huyết thanh / Protein toàn phần	Albumin: 3,5 - 5,5g /dL Protein toàn phần: 6,5 - 8,4 g/dL	Albumin giảm	Không thay đổi
Phosphatase kiềm	30 - 115 IU/L	Tăng (+)	Tăng (++++)
Thời gian prothrombin	INR[1] 1,0 - 1,4. Sau dùng vitamin K tăng 10% trong 24 giờ	Kéo dài nếu tổn thương nghiêm trọng và không đáp ứng với vitamin K dùng ngoài đường tiêu hoá	Kéo dài nếu tắc nghẽn rõ rệt nhưng đáp ứng với vitamin K dùng ngoài đường tiêu hoá
ALT, AST	ALT: 5 - 35 ĐV/L AST: 5 - 40 ĐV/L	Tăng trong tổn thương tế bào gan, viêm gan do virus	Tăng nhẹ

INR[1]: Tỷ lệ được chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio)

CÁC BỆNH CỦA GAN

VIÊM GAN VIRUS

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền triệu gồm có chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, các triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp trên hoặc hội chứng giống cúm, ngấy thuốc lá.
- Sốt, gan to và đau, hoàng đảm.
- Số lượng bạch cầu từ bình thường đến giảm; các xét nghiệm chức năng gan bất thường, đặc biệt có tăng rõ rệt aminotransferase trong giai đoạn đầu của bệnh.
- Sinh thiết gan cho thấy có hoại tử tế bào gan và thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân đặc trưng nhưng hiếm khi được chỉ định.

Nhận định chung

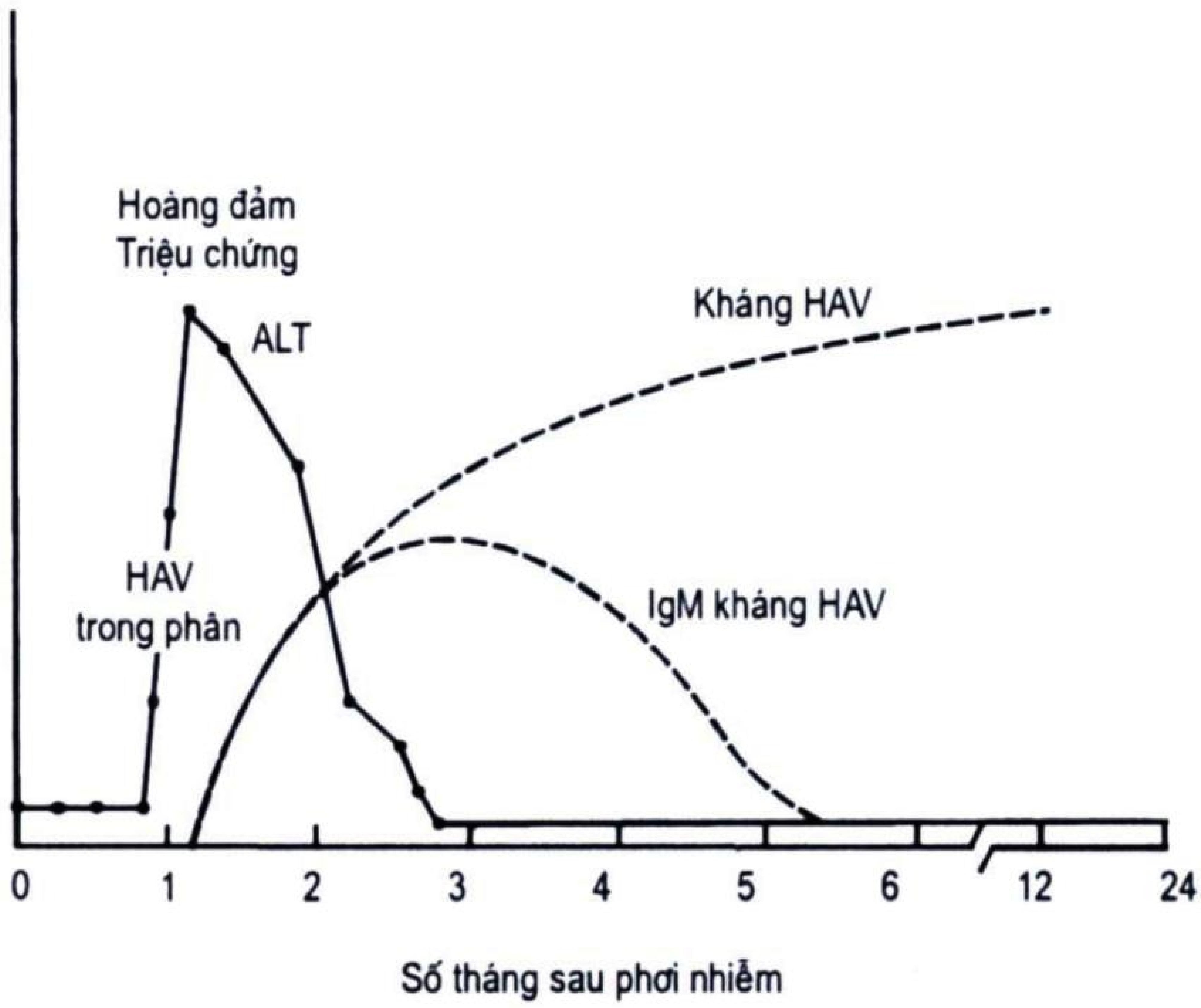
Viêm gan có thể do nhiều loại thuốc và chất độc cũng như vô số loại virus và gây ra những biểu hiện lâm sàng có thể hoàn toàn giống nhau. Những

virus đặc hiệu gây viêm gan virus là (1)virus viêm gan A (HAV); (2)virus viêm gan B (HBV); (3)virus viêm gan C (HCV); (4)virus viêm gan D (yếu tố delta) và (5) virus viêm gan E (HEV) (viêm gan lan truyền qua đường tiêu hóa thường gặp trong các vụ dịch ở châu Á, Bắc Phi và Mexico). Virus viêm gan G cũng là tác nhân gây bệnh nhưng hiếm, nếu có thì thường gây viêm gan rõ rệt. Ở những người tổn thương miễn dịch nên cân nhắc chẩn đoán phân biệt viêm gan với nhiễm cytomegalovirus, Epstein- Barr virus, và herpes simplex. Vẫn còn những tác nhân chưa được xác định để giải thích cho phần trăm nhỏ các trường hợp có biểu hiện viêm gan virus cấp tính.

A. Viêm gan A (hình 3-1)

HAV là hepatovirus RNA 27nm (trong họ picornavirus) có thể gây viêm gan thành dịch hoặc các trường hợp lẻ tẻ. Sự lan truyền của virus thường qua con đường phân-miệng, và lan truyền tăng lên bởi sự tập trung đông đúc và vệ sinh kém. Đợt bùng phát bệnh phổ biến có thể do nguồn nước hoặc thực phẩm bị ô nhiễm. Chất bài xuất của virus viêm gan A (HAV) xuất hiện tới 2 tuần trước khi có biểu hiện lâm sàng. HAV hiếm khi được phát hiện trong phân sau tuần đầu bị bệnh. Máu và phân bị nhiễm virus trong thời kỳ ủ bệnh (2-6 tuần) và giai đoạn đầu của bệnh cho tới khi mức aminotransferase cao nhất. Tỷ lệ tử vong do viêm gan A là thấp và viêm gan A tối cấp là ít gặp. Viêm gan mạn tính không xảy ra và không có trạng thái mang virus. Bệnh về mặt lâm sàng ở người trưởng thành thì nặng hơn ở trẻ em, và ở những người viêm gan A thì thường không có triệu chứng.

Kháng thể với viêm gan A (kháng HAV) xuất hiện trong giai đoạn đầu của bệnh. Cả kháng thể IgM và IgG kháng HAV có thể được xác định trong huyết thanh ngay sau khởi phát phát bệnh. Hiệu giá IgM kháng HAV cao nhất trong tuần đầu có biểu hiện lâm sàng và thường mất trong vòng 3-6 tháng. Xác định IgM kháng HAV là xét nghiệm tuyệt vời để chẩn đoán viêm gan A cấp. Hiệu giá IgG kháng HAV đạt đỉnh cao sau 1 tháng bị bệnh và có thể tồn tại hàng năm. Sự hiện hữu của IgG kháng HAV đơn độc chỉ ra rằng đã có sự phơi nhiễm trước đó với HAV, không lây nhiễm và miễn dịch với sự tái nhiễm HAV.



Hình 3-1. Diễn biến điển hình của viêm gan A cấp

HAV: Kháng nguyên viêm gan A.

Kháng-HAV: Kháng thể với virus viêm gan A.

ALT: Alanin aminotransferase.

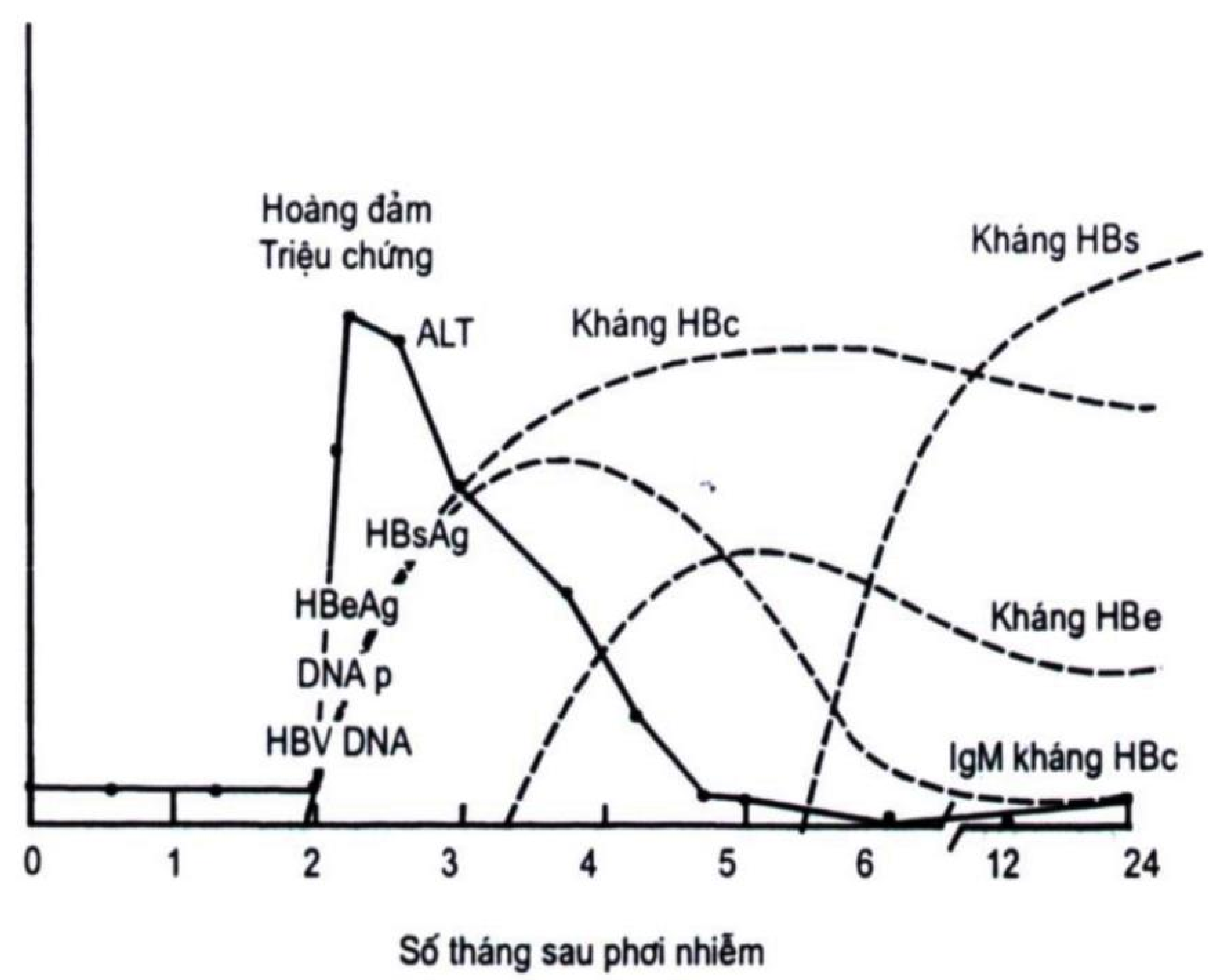
(Được phép trích của Schafer DF, Hoofnagle JH từ View Dig Dis 1982; 14:5)

B.Viêm gan B (hình 3-2)

Virus viêm gan B (HBV) là hepadnavirus kích thước 42nm với một phần bộ gen DNA xoắn kép, protein lõi ở trong (kháng nguyên lõi viêm gan B-HBcAg) và áo ngoài (kháng nguyên bề mặt viêm gan B-HBsAg). HBV thường được lây truyền qua máu hoặc các sản phẩm máu bị nhiễm hoặc do tiếp xúc tình dục và có trong nước bọt, tinh dịch, và chất tiết âm đạo. Người mẹ có HBsAg dương tính có thể truyền HBV cho trẻ sơ sinh trong lúc đẻ; nguy cơ của nhiễm trùng mạn tính ở trẻ nhỏ cao tới 90%. Virus viêm gan B (HBV) có tỷ lệ cao ở những người đồng tính luyến ái và những người lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch, nhưng hầu hết các trường hợp được ghi nhận ở Mỹ hiện nay là do lây truyền qua tình dục khác giới. Những nhóm có nguy cơ cao khác bao gồm những bệnh nhân và nhân viên ở các trung tâm lọc máu, các bác sĩ, nha sĩ, y tá và nhân viên ở các phòng xét nghiệm lâm sàng, mô bệnh học và các ngân hàng máu. Nguy cơ của nhiễm HBV do truyền máu là dưới

1/60.000 đơn vị truyền máu ở Mỹ. Giai đoạn ủ bệnh của viêm gan B từ 6 tuần đến 6 tháng (trung bình là 12- 14 tuần). Dùng globulin miễn dịch viêm gan B làm kéo dài thời gian ủ bệnh và làm giảm mức độ nặng của bệnh. Các biểu hiện lâm sàng của viêm gan A và viêm gan B là tương tự nhau; tuy nhiên, khởi phát của viêm gan B có khuynh hướng âm thầm hơn và mức aminotransferase tăng cao hơn. Nguy cơ của viêm gan tối cấp là dưới 1% với tỷ lệ tử vong lên tới 60%. Sau viêm gan B cấp, nhiễm HBV có thể dai dẳng ở 1- 2% người trưởng thành có hệ miễn dịch bình thường nhưng sẽ cao hơn ở người trưởng thành và trẻ em bị tổn thương hệ miễn dịch. Những người bị viêm gan B mạn tính, nhất là khi nhiễm HBV từ lúc còn trẻ có nguy cơ đáng kể bị xơ gan và carcinoma tế bào gan (25- 40%). Nhiễm HBV có thể kèm theo viêm khớp, viêm cầu thận và viêm nút đa động mạch.

Có ba hệ kháng thể- kháng nguyên khác biệt liên quan tới nhiễm HBV và sự đa dạng của các mốc trong tuần hoàn là có giá trị trong chẩn đoán. Những mẫu huyết thanh học phổ biến được giới thiệu trong bảng 3-4.



Hình 3-2. Diễn biến điển hình của viêm gan B cấp

HBsAg: Kháng nguyên bề mặt viêm gan B

Kháng HBs: Kháng thể với HBsAg

HBcAg: Kháng nguyên Be viêm gan

Kháng HBe: Kháng thể kháng kháng nguyên lõi viêm gan B

DNAp: DNA polymerase

ALT: Alanin amintransferase

Bảng 3-4. Mẫu huyết thanh thường gặp trong nhiễm virus viêm gan B

HBsAg	Kháng HBs	Kháng HBc	HBeAg	Kháng HBe	Giải thích
+	-	IgM	+	-	Viêm gan B cấp tính
+	-	IgG[1]	+	-	Viêm gan B mạn tính với sự nhân đôi virus hoạt động
+	-	IgG	-	+	Viêm gan B mạn tính với sự nhân đôi virus thấp
+	+	IgG	+ hoặc -	+ hoặc -	Viêm gan B mạn tính với kháng HBs dị loại (10% các trường hợp)
-	-	IgM	+ hoặc -	-	Viêm gan B cấp tính
-	+	IgG	-	+ hoặc -	Hồi phục từ viêm gan B (có miễn dịch)
-	+	-	-	-	Tiêm vaccin (gây miễn dịch)
-	-	IgG	-	-	Dương tính giả, ít gặp, nhiễm rất lâu trong quá khứ

[1] Mức thấp của IgM kháng HBe cũng có thể được phát hiện

1. HBsAg

Sự hiện hữu của HBsAg là bằng chứng đầu tiên của nhiễm HBV, nó xuất hiện trước các bằng chứng về sinh hóa của bệnh gan. HBsAg tồn tại suốt thời gian bị bệnh. Sự dai dẳng của HBsAg sau đợt bệnh cấp tính có thể đi kèm với bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm của viêm gan mạn tính ở các giai đoạn khác nhau. Sự có mặt của HBsAg xác minh sự nhiễm HBV và hàm ý sự lây nhiễm.

2. Kháng HBs

Kháng thể đặc hiệu với HBsAg (kháng HBs) xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân sau sự thanh thải của HBsAg và sau tiêm vaccin phòng viêm gan B thành công. Sự hiện hữu của kháng HBs đôi khi chậm trễ cho tới sau khi không còn HBsAg. Trong giai đoạn trống huyết thanh học này (giai đoạn cửa sổ), độ lây nhiễm được chứng minh. Sự biến mất của HBsAg và sự hiện hữu của kháng HBs báo hiệu sự phục hồi từ nhiễm HBV, không gây nhiễm và bảo vệ tránh tái nhiễm HBV.

3. Kháng HBc

IgM kháng HBc xuất hiện thời gian ngắn sau HBsAg được xác định (HBcAg không xuất hiện đơn độc trong huyết thanh). Sự hiện hữu của kháng thể này trong thời kỳ viêm gan cấp giúp đưa ra chẩn đoán viêm gan B cấp và nó sẽ lấp khoảng trống huyết thanh ở những bệnh nhân đã không còn HBsAg nhưng chưa thể xác định được kháng HBs. IgM kháng HBc có thể tồn tại từ

3- 6 tháng hoặc hơn. IgM kháng HBc cũng có thể tái xuất hiện trong những đợt cấp của viêm gan B mạn tính không hoạt động trước đó. IgG kháng HBc cũng xuất hiện trong viêm gan B cấp nhưng tồn tại vô thời hạn, bất kể là bệnh nhân hồi phục (với sự xuất hiện của kháng thể kháng HBs trong huyết thanh) hoặc tiến triển thành viêm gan B mạn tính (với sự tồn tại dai dẳng của HBsAg). Ở người cho máu không triệu chứng, kháng HBc đơn độc không kèm theo những dấu hiệu huyết thanh học của HBV dương tính khác thường sẽ dẫn đến kết quả dương tính giả.

4. HBeAg

HBeAg là protein hòa tan chỉ phát hiện trong huyết thanh có HBsAg dương tính. Nó đại diện cho dạng tiết ra của HBcAg xuất hiện trong giai đoạn ủ bệnh ngắn sau phát hiện HBsAg. HBsAg chỉ ra sự nhân đôi và không lây nhiễm của virus. Sự tồn tại dai dẳng của HBeAg trong huyết thanh sau 3 tháng gợi ý tới tăng khả năng viêm gan B mạn tính. Sự biến mất của HBeAg thường được tiếp sau bởi sự xuất hiện kháng HBe, với ý nghĩa là sự nhân đôi của virus giảm và giảm độ lây nhiễm.

5. DNA của HBV

Sự hiện hữu của DNA của HBV trong huyết thanh nhìn chung song hành với sự xuất hiện của HBeAg, dù DNA của HBV là mốc chính xác và nhạy hơn của sự nhân đôi virus và độ lây nhiễm. Ở các nước Địa Trung Hải, biến thể thường gặp của HBV được đặc trưng bằng viêm gan mạn tính nặng và sự xuất hiện của DNA của HBV mà không có HBeAg trong huyết thanh bởi vì có sự đột biến ngăn ngừa tổng hợp HBeAg ở những tế bào gan bị nhiễm virus (đột biến tiền lõi). Đột biến tiền lõi có thể xuất hiện trong quá trình nhiễm HBV “loại hoang dại” mạn tính, hẳn là kết quả của sự ức chế miễn dịch.

C. Viêm gan D (tác nhân delta)

Virus viêm gan D (HDV) là virus RNA khuyết thiếu gây viêm gan chỉ khi kết hợp với nhiễm virus viêm gan B và đặc biệt chỉ khi có HBsAg; HDV mất đi khi HBsAg bị mất đi.

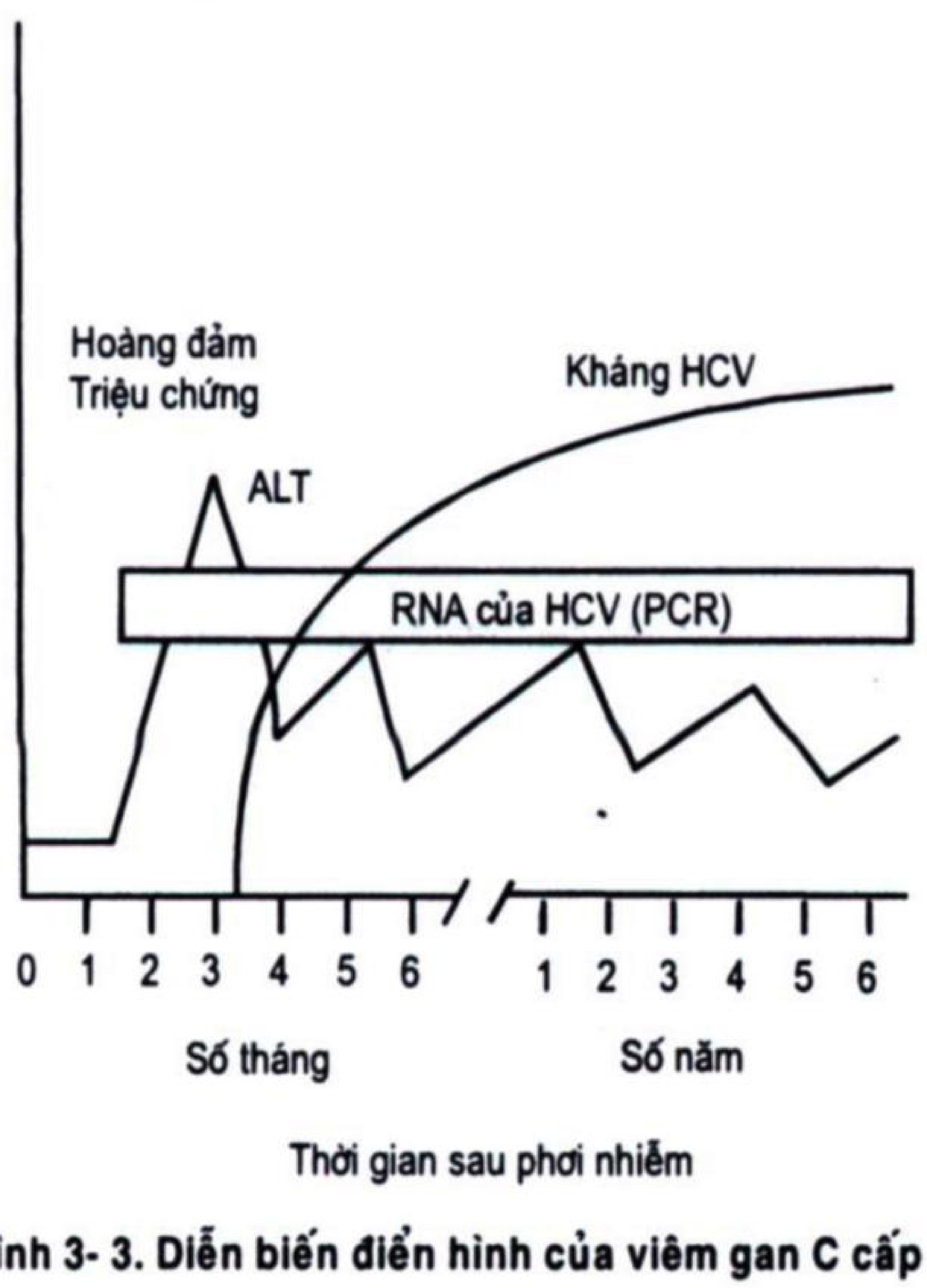
HDV có thể đồng nhiễm với HBV hoặc có thể bị bội nhiễm ở người bị viêm gan B mạn tính. Viêm gan cấp tính là trường hợp nhiễm HBV cấp tính, nhiễm trùng nhìn chung là tương tự về mức độ với viêm gan B cấp đơn độc. Trong viêm gan B mạn tính, bội nhiễm HDV dẫn tới tiên lượng nặng hơn

nhiều, thường dẫn đến viêm gan tối cấp hoặc viêm gan mạn tính nặng nhanh dẫn đến xơ gan. HDV là bệnh địa phương ở một số vùng như các nước Địa Trung Hải, có tới 80% người mang HBV bị bội nhiễm HDV. Ở Mỹ, nhiễm HDV xảy ra chủ yếu ở những người dùng thuốc đường tĩnh mạch. Chẩn đoán bằng phát hiện kháng thể kháng kháng nguyên viêm gan D (kháng HDV) hoặc nếu có là RNA HDV trong huyết thanh.

Hiện tại, viêm gan D được ngăn ngừa tốt nhất bằng cách ngăn ngừa viêm gan B (như vaccin HBV).

D. Viêm gan C (HCV) (hình 3-3)

Virus viêm gan C là virus RNA chuỗi đơn với các đặc tính tương tự như nhóm flavivirus.Ít nhất có 6 kiểu gen chính của HCV đã được xác định. HCV chịu trách nhiệm hơn 90% các trường hợp viêm gan C có thể được qui cho là do truyền máu. Nguy cơ của nhiễm HCV do truyền máu hiện nay dưới 1/100.000 đơn vị truyền máu ở Mỹ. Ít nhất 50% các trường hợp có liên quan đến dùng thuốc đường tĩnh mạch. Nguy cơ của lây truyền qua đường tình dục và mẹ - trẻ sơ sinh là nhỏ và có thể chỉ giới hạn ở nhóm các bệnh nhân có mức RNA của HCV lưu hành cao. Sự lây truyền qua sữa mẹ chưa được ghi nhận.



Hình 3- 3. Diễn biến điển hình của viêm gan C cấp và mạn tính

ALT: alanin aminotransferase.

Kháng- HCV: Kháng thể kháng virus viêm gan C bằng thử nghiệm miễn dịch enzym.

RNA của HCV (PCR): RNA của virus viêm gan C qua phản ứng chuỗi polymerase.

Đợt bùng nổ viêm gan C ở những bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch xảy ra gần đây ở một số người nhận globulin miễn dịch đường tĩnh mạch. Ở nhiều bệnh nhân thì nguồn gốc của sự lây nhiễm còn chưa rõ. Giai đoạn ủ bệnh trung bình 6- 7 tuần và lâm sàng thường nhẹ, không triệu chứng và đặc trưng bằng tăng aminotransferase rồi lại giảm và tỷ lệ cao (trên 80%) tiến triển tới viêm gan mạn tính. HCV có thể là yếu tố gây bệnh trong cryoglobulin huyết, viêm cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn, viêm tuyến nước bọt lympho bào, xơ hóa phổi tự phát, rối loạn chuyển hóa porpyrin có biểu hiện ở da muộn, lẻ tẻ và có lẽ là cả u lympho.

Chẩn đoán viêm gan C dựa trên thử nghiệm miễn dịch enzym phát hiện các kháng thể kháng HCV (kháng HCV). Kháng HCV không phải là kháng thể bảo vệ và ở những bệnh nhân viêm gan cấp hoặc mạn tính thì sự xuất hiện của kháng HCV trong huyết thanh nhìn chung sẽ chỉ ra nguyên nhân là HCV. Những hạn chế của phương pháp thử nghiệm miễn dịch enzym bao gồm độ nhạy vừa phải để chẩn đoán viêm gan C cấp (âm tính giả) và độ đặc hiệu thấp (50%) ở người cho máu khỏe mạnh và một vài người có tăng mức gamma globulin (dương tính giả) trong giai đoạn đầu của bệnh. Trong những tình huống này, chẩn đoán viêm gan C có thể được xác định bằng việc sử dụng thử nghiệm cố định miễn dịch tái tổ hợp (Recombinant immunoblot assay-RIBA). Hầu hết bệnh nhân RIBA dương tính có khả năng bị nhiễm khi xác định bằng sử dụng các thử nghiệm dựa trên phản ứng chuỗi polymerase để xác định RNA của HCV. Đôi khi nhiều người được phát hiện có kháng HCV trong huyết thanh bằng RIBA mà không có RNA của HCV trong huyết thanh gợi ý có sự hồi phục sau nhiễm HCV trong quá khứ. Thử nghiệm máu người cho với HCV đã giúp làm giảm nguy cơ của viêm gan C liên quan đến truyền máu từ 10% cách đây 10 năm xuống dưới 0,1% như ngày nay.

E. Viêm gan E (HEV)

HEV là virus RNA kích thước 29- 32nm tương tự như calici virus (virus hình đài) và gây những đợt bùng phát viêm gan lây qua đường nước ở Ấn Độ, Burma, Afganistan, Algeria và Mexico. Viêm gan E hiếm gặp ở Mỹ cho nên cần xem xét kỹ những bệnh nhân bị viêm gan cấp sau chuyến đi tới các vùng dịch địa phương. Bệnh tự giới hạn (không có trạng thái mang bệnh) với tỷ lệ tử vong cao (10- 20%) ở phụ nữ mang thai.

F. Viêm gan G

Sự xác định viêm gan virus G (HGV) được áp dụng để nhận diện flavivirus gần đây lây truyền qua da và kèm theo tình trạng virus huyết mạn tính kéo dài ít nhất 10 năm. HGV đã được xác định ở 50% người sử dụng thuốc đường tĩnh mạch, 30% ở những bệnh nhân lọc máu, 20% bệnh nhân ưa chảy máu và 15% bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính, nhưng nó không gây bệnh gan nghiêm trọng hoặc ảnh hưởng tới sự đáp ứng của những bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính với liệu pháp kháng virus.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng của viêm gan virus rất thay đổi, từ không triệu chứng, không có hoàng đảm đến bệnh tối cấp và tử vong trong một vài ngày.

A. Các triệu chứng

1. Giai đoạn tiền triệu

Khởi phát có thể đột ngột hoặc âm thầm với khó chịu, đau cơ, đau khớp, dễ bị mệt mỏi, các triệu chứng của đường hô hấp trên (chảy mũi, viêm hầu họng) và chán ăn. Song hành với chán ăn là không thích khói thuốc có thể xuất hiện từ sớm. Buồn nôn và nôn là thường gặp, và ỉa chảy hoặc táo bón có thể gặp. Đỏ da, viêm khớp, hoặc bệnh huyết thanh có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu của viêm gan B cấp. Sốt nhìn chung là có nhưng hiếm khi quá 39,5 độ C ngoại trừ một số trường hợp viêm gan A. Khi sốt thường giảm xuống là lúc khởi phát hoàng đảm. Ớn lạnh có thể rõ ràng lúc khởi phát cấp tính.

Đau bụng thường nhẹ và liên tục ở phần tư trên bên phải hoặc vùng thượng vị và thường tăng lên khi khó chịu hoặc gắng sức (Hiếm gặp hơn là đau bụng trên dữ dội đến nỗi giống viêm túi mật hoặc sỏi túi mật).

2. Giai đoạn hoàng đảm

Hoàng đảm trên lâm sàng xảy ra sau 5- 10 ngày nhưng có thể xuất hiện cùng thời gian như triệu chứng ban đầu. Hầu hết bệnh nhân chưa từng xuất hiện hoàng đảm trên lâm sàng. Với khởi phát hoàng đảm, thường nặng hơn các triệu chứng tiền triệu, sau đó cải thiện diễn tiến lâm sàng.

3.Giai đoạn phục hồi

Bệnh nhân có cảm giác khỏe mạnh, ăn ngon miệng trở lại, hết hoàng đảm, hết đau bụng, hết nhạy cảm đau và đỡ mệt mỏi.

4. Diễn biến và các biến chứng

Viêm gan cấp tính thường giảm sau 2-3 tuần với hồi phục hoàn toàn về mặt lâm sàng và xét nghiệm trong 9 tuần với viêm gan A và 16 tuần với viêm gan B. Trong 5- 10% các trường hợp, diễn biến có thể kéo dài hơn và dưới 1% sẽ diễn biến thành tối cấp.

Trong một số trường hợp viêm gan A cấp tính, sự hồi phục về mặt lâm sàng, sinh hóa và huyết thanh học có thể xảy ra sau 1- 2 lần tái phát, nhưng cuối cùng thường là hồi phục. Viêm gan B, D C (và G) có thể trở thành mạn tính (xem dưới).

B. Các dấu hiệu lâm sàng

Gan to- hiếm khi rõ rệt- gặp trên một nửa các trường hợp. Gan nhạy cảm đau thường gặp. Lách to cũng được ghi nhận ở 15% bệnh nhân và hạch bạch huyết to, mềm, đặc biệt ở vùng cổ hoặc vùng trên ròng rọc. Các dấu hiệu của nhiễm độc huyết thay đổi từ nhẹ đến nặng.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu từ bình thường đến giảm, đặc biệt trong giai đoạn tiền hoàng đảm. Các tế bào lympho to không điển hình giống như trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng đôi khi có thể gặp. Hiếm khi có thiếu máu bất sản sau giai đoạn viêm gan cấp. Protein niệu nhẹ là thường gặp, và bilirubin niệu thường đi trước sự xuất hiện của hoàng đảm. Phân thiếu mật (bạc màu) thường gặp trong giai đoạn hoàng đảm. Các xét nghiệm máu phản ảnh tổn thương tế bào gan, thường là tăng rõ rệt AST hoặc ALT. Bilirubin và phosphatase kiềm tăng và ở một số ít bệnh nhân vẫn còn tăng sau khi mức aminotransferase đã trở về bình thường. Ứ mật đôi khi rõ rệt trong viêm gan A cấp. Thời gian prothrombin kéo dài rõ rệt trong viêm gan nặng sẽ tương quan với tăng tỷ lệ tử vong.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt viêm gan bao gồm các bệnh nhiễm virus khác như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, nhiễm cytomegalovirus và nhiễm herpes simplex; các bệnh nhiễm xoắn khuẩn như nhiễm leptospira, giang mai kỳ hai; nhiễm Brucella; các bệnh do rickettsia như sốt Q; bệnh gan do thuốc, và sốc gan (viêm gan thiếu máu cục bộ). Đôi khi viêm gan tự miễn (xem dưới) có thể có khởi phát cấp tính giống như viêm gan virus cấp. Hiếm hơn là ung thư di căn của gan có thể có bệnh cảnh giống viêm gan.

Giai đoạn tiền triệu của viêm gan virus phải được phân biệt với các bệnh nhiễm trùng khác như cúm, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và các giai đoạn tiền triệu của các bệnh ngoại ban. Đôi khi, ứ mật có thể nổi trội trong viêm gan virus và giống với hoàng đảm tắc mật.

Dự phòng

Cách ly nghiêm ngặt bệnh nhân là không cần thiết, nhưng rửa sạch tay sau khi đi đại tiện là cần thiết. Đối với nhân viên y tế tiếp xúc với dụng cụ, giường chiếu hoặc quần áo bị nhiễm thì rửa tay cẩn thận là tối cần thiết. Cẩn thận khi cầm vào kim tiêm, bao gồm cả không sử dụng lại kim tiêm là quan trọng với nhân viên y tế. Sàng lọc máu của người cho với HBsAg, kháng HBc và kháng HCV làm giảm rõ rệt nguy cơ viêm gan do truyền máu. Nên tránh truyền máu không cần thiết và tránh lấy máu thương mại. Tất cả phụ nữ mang thai nên thử HBsAg. Những người nhiễm HBV và HCV nên quan hệ tình dục an toàn nhưng có ít bằng chứng rằng HCV được lây truyền một cách dễ dàng qua tiếp xúc tình dục.

A. Viêm gan A

Nên dùng globulin miễn dịch theo lịch trình cho tất cả những ai tiếp xúc gần gũi với bệnh nhân viêm gan A. Liều khuyên dùng là 0,02ml/kg tiêm trong cơ được cho là có hiệu quả bảo vệ tránh viêm gan A nếu dùng trong giai đoạn ủ bệnh. Có sẵn 2 loại vaccin viêm gan A bất hoạt có hiệu quả và được khuyên dùng cho những người sống trong hoặc du lịch đến vùng dịch địa phương.

Liều khuyên dùng cho người trưởng thành là 1ml (1440 đơn vị ELISA) của Havric (Smith Kline Beecham) hoặc 0,5ml (50 đơn vị) của Vaqta (Merck) với liều củng cố lúc 6- 12 tháng.

B. Viêm gan B

Globulin miễn dịch viêm gan B (Hepatitis 13 immune globulin- HBIG) có thể bảo vệ nếu được dùng những liều lớn trong vòng 7 ngày sau phơi nhiễm (liều người trưởng thành là 0,06 ml/kg trọng lượng cơ thể) tiếp sau bằng bắt đầu hàng loạt mũi vaccin HBV (xem dưới). Hiện nay, cách tiếp cận này được khuyến khích cho những người đã nhiễm chất liệu ô nhiễm kháng nguyên bề mặt viêm gan B qua niêm mạc hoặc qua vết xước ở da và cho những người có quan hệ tình dục với những bệnh nhân nhiễm HBV. HBIG cũng được chỉ định cho những trẻ sơ sinh của những bà mẹ có HBsAg dương tính, tiếp sau bắt đầu bằng những mũi vaccin (xem dưới).

Những vaccin được sử dụng hiện nay là chế phẩm tái tổ hợp. Lúc đầu, vaccin được dùng cho những người có nguy cơ cao, bao gồm những bệnh nhân được thẩm phân máu và nhân viên y tế, những bệnh nhân cần truyền máu nhắc lại, chồng (vợ) của những người có HBsAg dương tính, nam giới đồng tính luyến ái, những người lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch, trẻ sơ sinh của những bà mẹ có HBsAg dương tính, sinh viên y, cũng như những nhà chuyên môn. Bởi vì chiến lược này thất bại trong việc làm giảm tỷ lệ mới mắc viêm gan B nên CDC đã khuyên tiêm vaccin cho toàn bộ trẻ nhỏ và trẻ em ở Mỹ. Hơn 90% người nhận vaccin có kháng thể bảo vệ với viêm gan B. Liều cho người trưởng thành là 10-20μg lúc đầu (tùy thuộc công thức) và nhắc lại sau 1 và 6 tháng; để hấp thu tốt nhất thì vị trí tiêm thích hợp là cơ delta. Khi tài liệu về sự chuyển đổi trong huyết thanh được xem xét thì có thể kiểm tra hiệu giá kháng - HBs sau tiêm chủng. Sự bảo vệ là tuyệt vời thậm chí nếu hiệu giá giảm - ít nhất trong vòng 10 năm - và tái tiêm chủng củng cố thường không được khuyến khích. Tiêm chủng cho toàn bộ trẻ sơ sinh ở những nước là vùng dịch HBV sẽ làm giảm tỷ lệ mới mắc carcinoma tế bào gan.

Điều trị

Nghỉ ngơi tại giường là lời khuyên duy nhất, về cơ bản cần thiết trong giai đoạn khởi phát cấp tính của bệnh, khi mà các triệu chứng là nặng nhất. Cần từ từ trở lại sinh hoạt bình thường trong giai đoạn khỏi bệnh. Nếu buồn nôn và nôn là nổi trội hoặc ăn đường miệng bị giảm về căn bản thì truyền tĩnh mạch dung dịch glucose 10%. Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu của bệnh não hoặc bệnh đông máu nặng thì nên nghĩ tới có suy gan tối cấp và cần phải nhập viện.

Nhìn chung, chế độ ăn bao gồm những bữa ăn dễ tiêu, dễ dung nạp, không ăn quá nhiều. Bệnh nhân nên tránh hoạt động thể lực gắng sức, rượu và các tác nhân gây độc cho gan. Trong khi dùng những liều nhỏ oxazepam là an toàn (quá trình chuyển hóa không bị ảnh hưởng bởi bệnh gan) thì nên tránh dùng morphin sulfat.

Trong các nghiên cứu có đối chứng, các corticosteroid được chứng minh là không có hiệu quả ở những bệnh nhân viêm gan virus, bao gồm cả những bệnh nhân bị viêm gan tối cấp. Điều trị những bệnh nhân viêm gan C cấp bằng interferon alpha sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển thành viêm gan mạn tính.

Tiên lượng

Trong hầu hết các trường hợp, sự hồi phục về mặt lâm sàng sẽ diễn ra hoàn toàn trong 3- 16 tuần. Bằng chứng cận lâm sàng của rối loạn chức năng gan có thể tồn tại trong thời gian dài hơn, nhưng hầu hết các bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Tỷ lệ tử vong chung dưới 1%, nhưng tỷ lệ được ghi nhận là cao hơn ở người nhiều tuổi hơn.

Viêm gan A không tiến triển thành bệnh gan mạn tính mặc dù viêm gan A có thể tồn tại tới 1 năm và những đợt tái phát về mặt lâm sàng và sinh hóa có thể xảy ra trước khi hồi phục hoàn toàn. Tỷ lệ tử vong dưới 0,2%. Tỷ lệ tử vong của viêm gan B cấp là 0,1%- 1% và thậm chí cao hơn ở những người bội nhiễm viêm gan D. Viêm gan C tối cấp là hiếm gặp ở Mỹ. Với những lý do chưa rõ, tỷ lệ tử vong của viêm gan E đặc biệt cao ở phụ nữ mang thai (10-20%).

Viêm gan mạn tính, đặc trưng bằng tăng mức aminotransferase trên 6 tháng, xuất hiện ở 1- 2% bệnh nhân trưởng thành có hệ miễn dịch bình thường bị viêm gan B cấp tính, nhưng lại tới 90% những đứa trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và tỷ lệ này là đáng kể ở những người trưởng thành có tổn thương hệ miễn dịch bị viêm gan B cấp tính. Trên 80% tất cả những người viêm gan C sẽ phát triển thành viêm gan mạn tính. Cuối cùng, xơ gan có thể xuất hiện tới 30% những người viêm gan C mạn tính và 40% những người bị viêm gan B mạn tính. Những bệnh nhân này cũng có nguy cơ (với tỷ lệ lên tới 3%/ năm) bị carcinoma tế bào gan.

SUY GAN TỐI CẤP

Suy gan tối cấp được đặc trưng bằng sự phát triển của bệnh não gan trong vòng 8 tuần sau khi khởi phát bệnh gan cấp tính. Rối loạn đông máu là không thể hồi phục. Suy gan bán tối cấp là thuật ngữ được sử dụng khi bệnh não xảy ra trong khoảng giữa 8 tuần và 6 tháng sau khởi phát bệnh gan cấp tính và cũng có tiên lượng xấu tương đương.

Khoảng 70% tất cả các trường hợp suy gan tối cấp ở Mỹ là do viêm gan virus cấp. Có tới 50% các trường hợp viêm gan virus tối cấp là do viêm gan B, trong một số trường hợp chỉ có thể xác định bằng các kỹ thuật phân tử (phản ứng chuỗi polymerase). Hầu hết số còn lại là do viêm gan A hoặc các loại virus chưa rõ khác. Ở vùng dịch địa phương, viêm gan D và E có thể gây viêm gan tối cấp. Viêm gan C hiếm khi gây viêm gan tối cấp ở Mỹ nhưng viêm gan A cấp tính chồng lên viêm gan C mạn tính đã được ghi nhận là có

đi kèm với nguy cơ cao của viêm gan tối cấp. Những nguyên nhân không phải virus gây suy gan tối cấp bao gồm sử dụng thuốc- ở Anh do dùng quá liều acetaminophen là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy gan tối cấp- các chất độc như nấm độc, sốc, tăng hoặc hạ thân nhiệt, hội chứng Budd- Chiari, bệnh ác tính, bệnh Wilson, hội chứng Reye và gan nhiễm mỡ ở người mang thai.

Trong suy gan tối cấp do viêm gan, hoại tử lan rộng những vùng gan lớn gây bệnh cảnh mô bệnh học điển hình của teo gan. Nhiễm độc huyết, các triệu chứng dạ dày ruột và hiện tượng xuất huyết là thường gặp. Hoàng đảm có thể không có hoặc nhẹ nhưng các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy có tổn thương tế bào gan nặng. Trong suy gan tối cấp do thoái hóa mỡ vi mạch (như hội chứng Reye) thì sự tăng aminotransferase có thể là vừa phải (<300 đơn vị/L).

Điều trị viêm gan tối cấp là trực tiếp điều chỉnh những bất thường chuyển hóa đi kèm với rối loạn chức năng tế bào gan nặng. Những rối loạn này bao gồm thiếu hụt yếu tố đông máu; rối loạn dịch, điện giải và cân băng toan-kiềm; suy thận; hạ đường huyết và bệnh não. Liệu pháp kháng sinh dự phòng sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm trùng (nguy cơ này cao tới 90%) nhưng không có hiệu quả cứu sống bệnh nhân và không được khuyên dùng theo lệ thường. Nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn cần điều trị bao vây bằng kháng sinh phổ rộng cho đến khi có kết quả nuôi cấy. Chủng phân lập được thường gặp nhất là tụ cầu vàng *(Staphylococcus aureus),* các loài liên cầu, dạng coli, và trong giai đoạn muộn của bệnh là loài candida. Dùng ngay acetylcystein được chỉ định cho ngộ độc acetaminophen và đã được ghi nhận là nhằm cải thiện tuần hoàn não và cung cấp oxy ở những bệnh nhân suy gan tối cấp do bất kỳ nguyên nhân nào. Chuyển bệnh nhân ngay tới trung tâm ghép gan là cần thiết. Thiết bị đo ngoài màng cứng có thể được đặt để theo dõi áp lực nội sọ trong diễn tiến của phù não và giảm tưới máu não.

Dung dịch manitol 20% 100- 200ml được truyền tĩnh mạch trong 10 phút có thể làm giảm phù não, nhưng nên dùng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân có suy thận. Giá trị của tăng thông khí chưa rõ ràng. Những phương pháp trợ giúp gan như dùng tế bào gan sống và ghép gan khác loài đã cho thấy nhiều hứa hẹn ở chuột và đang được tiến hành các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tử vong của viêm gan tối cấp với bệnh não nặng cao tới 80%. Tiến triển đặc biệt xấu ở những bệnh nhân trẻ dưới 10 tuổi, già trên 40 tuổi và ở

những bệnh nhân có phản ứng thuốc đặc ứng. Ghép gan cấp cứu sẽ cho tỷ lệ sống sót 80% trong 1 năm. So sánh với viêm gan B mạn tính, ghép gan trong viêm gan tối cấp sẽ ít có khả năng dẫn tới tái nhiễm HBV ở gan ghép.

VIÊM GAN MẠN TÍNH

Viêm gan mạn tính được định nghĩa là phản ứng viêm mạn tính của gan trong thời gian trên 3- 6 tháng với mức aminotransferase trong huyết thanh bất thường và những dấu hiệu mô bệnh học đặc trưng. Những nguyên nhân của viêm gan mạn tính bao gồm HBV, HCV, HDV, viêm gan tự miễn, viêm gan mạn tính liên quan với một số thuốc (bao gồm methyldopa và isoniazid), bệnh Wilson, và thiếu hụt α_1- antiprotease (α_1- antitrypsin). Theo kinh điển thì viêm gan mạn tính được phân loại về mặt mô học thành viêm gan dai dẳng mạn tính và viêm gan hoạt động mạn tính. Tuy nhiên, với sự cải thiện của phương pháp miễn dịch đánh dấu và huyết thanh học thì sự phân loại chính xác hơn được đưa ra dựa trên bệnh nguyên; mức độ viêm tĩnh mạch cửa, quanh tĩnh mạch cửa và thùy gan (tối thiểu, nhẹ, vừa phải hoặc nặng); và giai đoạn của xơ hóa (không có, nhẹ, vừa phải, nặng và xơ gan).

Các biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán

A. Viêm gan tự miễn

Nhìn chung đây là bệnh của phụ nữ trẻ nhưng có thể gặp ở hai giới và ở bất kỳ độ tuổi nào. Người bị bệnh thường dương tính với HLA- B8 và- DR3 hoặc ở những bệnh nhân nhiều tuổi hơn là với HLA- DR4. Bệnh khởi phát thường âm thầm, nhưng khoảng 25% các trường hợp có xuất hiện đợt viêm gan cấp và một số trường hợp là tiếp sau bệnh do virus như viêm gan A, nhiễm Epstein- Barr, sởi hoặc ngộ độc thuốc hay chất độc như nitrofurantoin. Bilirubin huyết thanh thường tăng, nhưng 20% bệnh nhân không có hoàng đảm. Ởnhững trường hợp kinh điển thì bệnh được phát hiện ở người phụ nữ trẻ có vẻ khỏe mạnh, có nhiều nơvi hình nhện, vân khía ở da, trứng cá, rậm lông và gan to; có thể bị vô kinh. Các biểu hiện ngoài gan bao gồm viêm khớp, hội chứng Sjögren, viêm tuyến giáp, viêm thận và thiếu máu huyết tán có phản ứng Coomb dương tính. Trong viêm gan tự miễn kinh điển (typ I), kháng thể kháng nhân (antinuclear antibody- ANA) hoặc kháng cơ trơn (một hoặc cả hai) được phát hiện trong huyết thanh. Mức gamma globulin huyết thanh tăng một cách điển hình (tới 5- 6g/dl). Ở những bệnh nhân có mức gamma globulin cao, thử nghiệm miễn dịch enzym tìm kháng thể kháng HCV có thể

dương tính giả. Typ II, hiếm khi gặp ở Mỹ nhưng phổ biến hơn ở châu Âu, được đặc trưng bằng kháng thể kháng vi tiểu thể gan- thận (Antibody to liver kidney microsome - kháng LKM1) mà không có kháng thể kháng cơ trơn hoặc ANA.

B. Viêm gan B mạn tính

Viêm gan B mạn tính chủ yếu gặp ở nam giới. Bệnh có thể được nhận biết như là tiếp diễn của viêm gan cấp tính hoặc có thể được chẩn đoán dựa trên đánh giá có tăng mức aminotrasferase dai dẳng. Có gần 400 triệu người trên thế giới và 1,25 triệu người Mỹ bị nhiễm HBV mạn tính.

Trong giai đoạn đầu tiên của bệnh, HBeAg và DNA HBV xuất hiện trong huyết thanh là chỉ điểm của sự nhân đôi virus hoạt động. Mức thấp của IgM kháng HBc cũng có ở khoảng 70%. Ở một số bệnh nhân, sự cải thiện về mặt lâm sàng và sinh hóa xảy ra đồng thời với sự mất đi của HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, sự xuất hiện của kháng HBe và sự tích hợp của hệ gen HBV vào hệ gen vật chủ ở những tế bào gan bị nhiễm virus. Những bệnh nhân này vẫn tăng nguy cơ phát triển xơ gan và carcinoma tế bào gan. Như đã đưa ra ở trên, nhiễm HBV đột biến tiền lõi hoặc đột biến tự phát của vùng tiền lõi của bộ gen HBV trong quá trình của viêm gan mạn tính do typ HBV hoang dại có thể dẫn đến viêm gan mạn tính nghiêm trọng với diễn tiến nhanh đến xơ gan, đặc biệt khi có những đột biến thêm vào ở gen lõi của HBV.

C. Tác nhân delta trong viêm gan B

Nhiễm delta cấp tính chồng lên nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn đến viêm gan mạn tính nặng, và có thể diễn tiến nhanh đến xơ gan và tử vong. Chẩn đoán dựa trên sự phát hiện kháng HDV trong huyết thanh.

D. Viêm gan C mạn tính

Ít nhất 80% bệnh nhân viêm gan C cấp tính tiến triển thành viêm gan C mạn tính. Thể này không thể phân biệt về mặt lậm sàng với viêm gan mạn tính do những nguyên nhân khác và có thể là phổ biến nhất. Chẩn đoán được xác định bằng sự phát hiện kháng HCV qua thử nghiệm miễn dịch enzym (Enzyme immunoasay- EIA). Trong những trường hợp hiếm, nghi ngờ là viêm gan C mạn tính nhưng EIA âm tính thì chẩn đoán có thể phải dựa vào RIBA dương tính hoặc sự xuất hiện RNA của HCV trong huyết thanh qua phản ứng chuỗi polymerase. Diễn tiến đến xơ gan sẽ xảy ra ở

khoảng 20% số bệnh nhân sau 20 năm với tăng nguy cơ ở nam giới, những bệnh nhân nhiễm HCV sau tuổi 40 và những người uống trên 50g cồn/ngày.

Điều trị

Hoạt động nên được điều chỉnh theo các triệu chứng của bệnh nhân nhưng nghỉ ngơi tuyệt đối tại giường là không cần thiết. Chế độ ăn cần phải cân bằng, không có những hạn chế đặc hiệu ngoài muối hoặc hạn chế protein được chỉ định khi có quá tải dịch hoặc bệnh não.

Ở những bệnh nhân **viêm gan tự miễn**, prednison dùng cùng với azathioprin hoặc không được cho là cải thiện các triệu chứng, làm giảm bilirubin, aminotransferase, gamma globulin huyết thanh và làm giảm viêm gan. Những bệnh nhân có triệu chứng với mức aminotrasferase huyết thanh tăng gấp 10 lần (hoặc 5 lần nếu các globulin huyết thanh tăng ít nhất 2 lần) là thích hợp cho điều trị, và những bệnh nhân với mức enzym tăng vừa phải có thể được cân nhắc điều trị tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn nặng được điều trị bằng các corticosteroid giảm rõ rệt.

Prednison hoặc thuốc tương đương được dùng ban đầu ở liều 30mg uống/ngày với azathioprin hoặc mercaptopurin 50 mg uống/ ngày thì nhìn chung là dung nạp tốt và cho phép dùng những liều corticosteroid thấp hơn. Tuy nhiên, cần phải theo dõi công thức máu toàn phần hàng tuần trong 8 tuần đầu điều trị và sau đó theo dõi hàng tháng bởi vì sẽ có nguy cơ thấp dẫn đến suy tủy xương. Liều của prednison được giảm từ 30 mg/ ngày sau 1 tuần xuống 20mg/ngày và giảm tiếp sau 2 hoặc 3 tuần xuống còn 15mg/ngày. Cuối cùng, liều duy trì là 10mg/ngày. Trong khi sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng thường nhanh thì sự cải thiện về mặt sinh hóa lại từ từ hơn với mức aminotransferase huyết thanh bình thường hóa sau 6- 12 tháng ở nhiều trường hợp. Hồi phục về mặt mô học của viêm có thể phải mất tới 18- 24 tháng và đây cũng là thời gian cần sinh thiết gan lại. Mức aminotransferase không trở về bình thường luôn đoán trước sự không hồi phục về mặt mô học.

Tỷ lệ đáp ứng với trị liệu bằng prednison và azathioprin là 80- 90%. Tuy nhiên, xơ gan không hồi phục khi điều trị và có thể phát triển sau khi lui bệnh về mặt sinh hóa và mô học (không còn viêm). Một khi bệnh đã thuyên giảm, có thể ngừng trị liệu nhưng tỷ lệ tái phát sau đó là 50- 90%. Những đợt tái phát có thể được điều trị lại như đợt đầu với tỷ lệ thuyên giảm là 80- 90%. Sau khi điều trị thành công đợt tái phát, bệnh nhân có thể được duy trì dùng azathioprin vô hạn định ở liều 2mg/kg và liều thấp nhất

prednison là cần thiết để duy trì mức aminotransferase gần mức bình thường nhất có thể. Nếu không đáp ứng với prednison và azathioprin có thể được cân nhắc thử dùng cyclosporin.

Những bệnh nhân **viêm gan B mạn tính** và virus sao chép tích cực (HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, tăng mức aminotransferase) có thể được điều trị bằng interferon người tái tổ hợp alfa- 2b ở liều 5 triệu đơn vị/ngày hoặc 10 triệu đơn vị x 3 lần/tuần tiêm trong cơ trong 4 tháng. Khoảng 40% bệnh nhân được điều trị sẽ đáp ứng với sự bình thường hóa của mức aminotransferase, sự biến mất của HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, sự xuất hiện của kháng HBe và tỷ lệ sống sót được cải thiện. Sự đáp ứng thường gặp nhất ở những bệnh nhân có mức DNA HBV dưới 200 pg/ml và mức aminotransferase cao. Hơn nữa, trên 60% những bệnh nhân đáp ứng này cuối cùng có thể không còn HBsAg trong huyết thanh và gan, xuất hiện kháng HBs trong huyết thanh và vì vậy mà được coi là điều trị khỏi. Tái phát là ít gặp ở những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Những chất tương tự nucleosid như lamivudin và famciclovir được dùng đường uống cho thấy có nhiều hứa hẹn trong điều trị viêm gan B mạn tính và dung nạp tốt, thậm chí ở những bệnh nhân xơ gan mất bù, mặc dù sự kháng của virus với lamivudin đã được ghi nhận. Interferon tái tổ hợp alfa-2a (9 triệu đơn vị x 3 lần/ tuần, dùng trong 48 tuần) có thể đưa đến sự bình thường hóa mức aminotransferase huyết thanh, cải thiện về mặt mô học, loại trừ RNA HDV khỏi huyết thanh ở 50% bệnh nhân bị **viêm gan D mạn tính**, nhưng tái phát là thường gặp sau khi ngừng điều trị.

Ở những bệnh nhân **viêm gan C mạn tính**, interferon người tái tổ hợp alfa- 2b hoặc alfa- n1 liều 3 triệu đơn vị x 3 lần một tuần, dùng trong 2 tuần và interferon "liên ứng" (interferon tái tổ hợp, tổng hợp được bằng cách chuyển amino acid phổ biến nhất ở từng vị trí của một vài dưới nhóm interferon alfa) với liều dùng 9mg x 3 lần trong tuần đã cho thấy có sự cải thiện về mặt sinh hóa, virus học và mô học (ALT trở về bình thường, không còn RNA HCV trong huyết thanh) ở 50% bệnh nhân. Hầu hết thử nghiệm được tiến hành với interferon alfa- 2b. Những yếu tố tiên đoán tăng cơ hội đáp ứng với trị liệu bao gồm không có xơ gan trên sinh thiết, mức RNA HCV huyết thanh thấp, và có thể bị nhiễm bởi những kiểu gen của HCV hơn là 1a và 1b. Sau ngừng thuốc 24 tuần chỉ 30- 50% những người đáp ứng với điều trị là vẫn còn duy trì sự cải thiện. Điều trị kéo dài hơn (như trong 12 đến 18 tháng) được chỉ ra làm tăng thời gian lui bệnh và hiện nay đang được khuyến khích. Sử dụng liều lớn hơn interferon alfa- 2b (như 6 triệu đơn vị, dùng 3 lần trong một tuần) làm tăng độ độc tính và không làm tăng tỷ lệ đáp

ứng. Ngoài thuốc giống nucleosid, thử nghiệm ribavirin có thể dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhưng chỉ nên xem xét trong phạm vi của thử nghiệm có đối chứng. Interferon alfa có thể có lợi trong điều trị cryoglobulin huyết đi kèm với viêm gan C mạn tính. Mặt khác, đáp ứng duy trì với interferon là không xảy ra ở những bệnh nhân viêm gan C mạn tính và mức aminotransferase huyết thanh bình thường (người mang virus kéo dài). Điều trị bằng interferon alfa là đắt và các tác dụng phụ bao gồm các triệu chứng giống cúm gặp hầu như ở tất cả các bệnh nhân; các tác dụng phụ nguy hiểm hơn như các triệu chứng tâm thần (kích thích, trầm cảm), rối loạn chức năng tuyến giáp, suy tủy xương, là ít gặp... Chống chỉ định dùng interferon cho những bệnh nhân xơ gan mất bù, giảm tế bào máu một cách sâu sắc, bệnh tâm thần và các bệnh tự miễn.

Tiên lượng

Diễn biến của viêm gan mạn tính có thể thay đổi và không thể đoán trước được. Viêm gan tự miễn không điều trị có tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm là 50% nhưng tỷ lệ này sẽ giảm đi rõ rệt khi điều trị. Di chứng của viêm gan mạn tính sau viêm gan B bao gồm xơ gan, suy gan va carcinoma tế bào gan. Có tới 40- 50% bệnh nhân viêm gan B mạn tính và xơ gan chết trong vòng 5 năm sau khởi phát các triệu chứng, mặc dù mô hình tiên đoán gợi ý rằng trị liệu bằng interferon cải thiện tiên lượng ở những bệnh nhân có đáp ứng. Viêm gan C mạn tính là không triệu chứng, thường là bệnh tiềm lâm sàng và có thể dẫn tới xơ gan và carcinoma tế bào gan sau hàng chục năm. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ tử vong do viêm gan C liên quan đến truyền máu là không khác biệt với viêm gan C ở nhóm đối chứng phù hợp tuổi. Tuy nhiên, tử vong do xơ gan và carcinoma tế bào gan do viêm gan C tăng gấp 3 lần trong 10- 20 năm. Số liệu sơ bộ gợi ý rằng điều trị bằng interferon có tác dụng khả quan trên tỷ lệ sống sót và hiệu quả này rất có giá trị.

VIÊM GAN DO RƯỢU

Viêm gan do rượu được đặc trưng bằng quá trình viêm cấp tính hoặc mạn tính và hoại tử nhu mô gan do rượu. Trong khi viêm gan do rượu là bệnh thường có thể hồi phục thì nó là dấu hiệu báo trước phổ biến nhất của xơ gan ở Mỹ, và xơ gan được xếp là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong ở người trưởng thành tại Mỹ.

Tần suất của xơ gan do rượu ước tính khoảng 8- 15% những người tiêu thụ trung bình 120g rượu (cồn) mỗi ngày trong vòng 10 năm. Nguy cơ của xơ gan thậm chí thấp hơn (khoảng 5%) khi không có các đồng yếu tố khác như viêm gan virus mạn tính. Yếu tố di truyền cũng có thể giải thích một phần cho sự khác biệt trong tính dễ mắc của bệnh. Phụ nữ dường như dễ mẫn cảm hơn nam giới, một phần là vì mức alcohol dehydrogenase ở niêm mạc dạ dày thấp hơn. Mặc dù viêm gan do rượu có thể không xuất hiện ở nhiều bệnh nhân thậm chí sau hàng chục năm lạm dụng rượu thì bệnh lại xuất hiện ở một vài người trong vòng 1 năm sau khi bắt đầu uống nhiều rượu. Nhìn chung, hơn 80% bệnh nhân viêm gan do đã uống rượu 5 năm hoặc hơn trước khi xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào được qui là do bệnh gan; thời gian uống rượu dài hơn (10- 15 năm hoặc hơn) và lượng rượu tiêu thụ nhiều hơn thì khả năng phát triển thành viêm gan do rượu và xơ gan sẽ cao hơn. Trong khi uống số lượng lớn đồ uống có cồn thì điều cốt yếu để phát triển viêm gan do rượu là không bị say rượu. Ở những người uống quá nhiều rượu, tốc độ chuyển hóa ethanol có thể đủ cao để cho phép tiêu thụ lượng lớn rượu mạnh mà không gây tăng mức alcohol máu trên 80 mg/dl, là nồng độ mà phân tích hơi thở thông thường bắt đầu phát hiện ethanol.

Vai trò của thiếu các vitamin và năng lượng trong sự phát triển viêm gan do rượu hoặc trong diễn tiến của những tổn thương dẫn tới xơ gan vẫn còn tranh cãi, nhưng ít nhất nó cũng góp phần vào tiến trình này. Đồng nhiễm HBV hoặc HCV cũng làm tăng mức độ nặng của bệnh gan do rượu.

Chỉ có sinh thiết gan mới có thể đưa ra chẩn đoán chắc chắn bởi vì bất kỳ biểu hiện lâm sàng và sinh hóa nào của viêm gan do rượu đều có thể gặp trong bệnh gan nhiễm mỡ do rượu hoặc xơ gan cũng như bệnh gan do các nguyên nhân khác.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện lâm sàng của viêm gan do rượu có thể thay đổi từ không triệu chứng với gan to đến đợt bệnh gây tử vong nhanh chóng. Ở người mà gần đây có uống nhiều rượu, phàn nàn là có buồn nôn và chán ăn, có gan to, hoàng đảm sẽ gợi ý mạnh cho chẩn đoán. Đau bụng và nhạy cảm đau, lách to, cổ trướng, sốt và bệnh não có thể có.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Thiếu máu (thường hồng cầu to) có thể có. Tăng bạch cầu với công thức bạch cầu chuyển trái thường gặp ở những bệnh nhân nặng. Giảm bạch cầu đôi khi gặp và mất đi sau khi ngừng uống rượu. Khoảng 10% bệnh nhân có giảm tiểu cầu do có liên quan tới tác dụng trực tiếp của độc tố rượu trong việc tạo ra tế bào nhân khổng lồ hoặc tăng năng của lách.

AST thường tăng nhưng hiếm khi tăng trên 300 đơn vị/L. AST hầu như không biến động như ALT, thường bởi hai hoặc nhiều yếu tố. Phosphatase kiềm huyết thanh nhìn chung tăng nhưng hiếm khi tăng trên 3 lần giá trị bình thường. Bilirubin huyết thanh tăng ở 60- 90% bệnh nhân. Cả GGTP huyết thanh và thể tích tiểu thể trung bình tăng ở 80% người nghiện rượu. Mức bilirubin huyết thanh trên 10mg/dl và thời gian prothrombin kéo dài rõ rệt (≥ 6 giây so với đối chứng) sẽ chỉ ra bệnh nặng với tỷ lệ tử vong cao tới 50%. Albumin huyết thanh giảm và mức gamma globulin tăng ở 50- 75% bệnh nhân viêm gan do rượu, thậm chí cả khi không có xơ gan.

Sinh thiết gan thường là để chẩn đoán và chỉ ra sự thâm nhiễm PMN, mỡ ở mạch máu lớn với hoại tử gan, và các thể Mallory (hyalin cồn). Xơ gan dạng nốt nhỏ có thể có.

C. Các phương pháp chẩn đoán đặc hiệu

Siêu âm thường giúp trong việc loại trừ tắc mật hoặc để đánh giá cổ trướng tiềm lâm sàng. Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc MRI có thể được chỉ định trong những trường hợp được lựa chọn để đánh giá những bệnh nhân có tuần hoàn bàng hệ, những tổn thương choán chỗ ở gan hoặc bệnh đồng phát của tụy.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm gan do rượu có thể rất giống với viêm túi mật, bệnh sỏi mật và tổn thương do một số thuốc như amiodron. Trong những trường hợp được lựa chọn, các nguyên nhân khác của viêm gan hoặc bệnh gan mạn tính có thể được loại trừ bằng thử nghiệm huyết thanh hoặc sinh hóa, bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc bằng sinh thiết gan.

Các biến chứng

Cổ trướng có thể xuất hiện trong quá trình diễn biến của viêm gan do rượu và được giải quyết khi viêm gan được cải thiện; lợi tiểu thường không được chỉ định. Chảy máu do rối loạn đông máu là biến chứng có thể xảy ra.

Diễn biến xấu về mặt lâm sàng và đau bụng dữ dội, nhạy cảm đau có thể bị nhầm với cơn đau bụng cấp và dẫn đến quyết định đáng tiếc là phẫu thuật mở bụng. Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu lớn hơn nhiều so với ứ mật trong hoặc ngoài gan. Điều này liên quan đến tình trạng dinh dưỡng kém ở những bệnh nhân này và tổn thương chức năng tổng hợp của gan.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Ngừng tất cả các đồ uống có cồn. Trong giai đoạn chán ăn, mọi cố gắng nên thực hiện để cung cấp số lượng đầy đủ carbohydrat và năng lượng làm giảm dị hóa protein nội sinh và để thúc đẩy sự tân tạo glucose và ngăn ngừa hạ đường huyết. Hỗ trợ dinh dưỡng cải thiện tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng. Sử dụng các công thức dịch giàu các amino acid chuỗi nhánh không cải thiện được tỷ lệ sống sót mà tỷ lệ này sẽ đạt được nhờ bổ sung năng lượng ít đắt tiền hơn. Nên sử dụng các vitamin, đặc biệt là acid folic và thiamin, đặc biệt là khi có thiếu hụt.

B. Các thuốc corticosteroid

Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng methylprednisolon 32mg/ngày, trong 1 tháng hoặc loại tương đương sẽ có lợi cho những bệnh nhân bị viêm gan do rượu và/hoặc bệnh não hoặc tăng rõ rệt nồng độ bilirubin và thời gian prothrombin kéo dài.

Tiên lượng

A. Tiên lượng gần

Khi thời gian prothrombin đủ ngắn để cho phép thực hiện sinh thiết gan mà không có nguy cơ (<3 giây so với chứng) thì tỷ lệ tử vong trong 1 năm là 7%, tăng tới 18% nếu có thời gian prothrombin kéo dài hơn trong quá trình nằm viện. Những bệnh nhân mà thời gian prothrombin kéo dài đến nỗi không thể sinh thiết gan được, có tỷ lệ tử vong trong 1 năm là 42%. Những yếu tố tiên lượng xấu là bilirubin huyết thanh trên 10 mg/ml, bệnh não gan và tăng urê huyết.

B. Tiên lượng xa

Ở Mỹ, tỷ lệ tử vong trong 3 năm ở những người hồi phục viêm gan do rượu cấp tính gấp 10 lần những người thuộc nhóm chứng ở tuổi so sánh.

Bệnh nặng về mặt mô học đi kèm với tỷ lệ tử vong tiếp tục tăng sau 3 năm trong khi tỷ lệ tử vong không tăng sau cùng thời gian ở những bệnh nhân mà sinh thiết gan cho thấy chỉ có viêm gan do rượu nhẹ. Các biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa (cổ trướng, giãn tĩnh mạch) sau hồi phục viêm gan do rượu cấp cũng gợi ý có tiên lượng xa rất xấu.

Đánh giá tiên lượng quan trọng nhất là thực tế không thể tranh cãi rằng tiếp tục uống nhiều rượu đi kèm với giảm hy vọng sống ở những bệnh nhân này. Tiên lượng quả thực xấu nếu bệnh nhân không thể kiêng rượu.

BỆNH GAN NHIỄM ĐỘC VÀ DO THUỐC

Liên tục tổng hợp, thử nghiệm, và giới thiệu những thuốc mới vào thực tiễn lâm sàng dẫn đến tăng nhiều loại phản ứng độc. Nhiều loại thuốc điều trị được sử dụng rộng rãi, bao gồm cả các sản phẩm "tự nhiên" mua bán không cần đơn, có thể gây tổn thương gan. Chẩn đoán tổn thương gan do thuốc không phải lúc nào cũng dễ dàng. Bệnh gan do thuốc có thể giống như viêm gan virus hoặc tắc nghẽn đường mật. Ở bất kỳ bệnh nhân bị bệnh gan nào thầy thuốc phải dò hỏi một cách cẩn thận về việc sử dụng các thuốc có khả năng gây độc cho gan hoặc phơi nhiễm với các độc tố gan. Độc tính của thuốc có thể được xếp loại dựa trên dấu hiệu bệnh sinh hoặc mô học.

Nhóm độc tố gan trực tiếp

Tổn thương gan do nhóm thuốc này được đặc trưng bằng (1) mức độ liên quan liều, (2) giai đoạn tiềm tàng sau nhiễm, và (3) khả năng dễ bị bệnh ở tất cả mọi người. Những ví dụ bao gồm acetaminophen, rượu, carbon tetrachlorid, chloroform, các kim loại nặng, mercaptopurin, niacin, các alkaloid thực vật, phospho, các tetracyclin, acid valproic và vitamin A.

Những phản ứng đặc ứng

Những phản ứng loại này là lẻ tẻ, không liên quan với liều và đôi khi kèm theo những biểu hiện gợi ý phản ứng dị ứng, như sốt và tăng bạch cầu ưa eosin. Ở một số trường hợp, độc tính trực tiếp do chất chuyển hóa chỉ được tạo ra ở một số người dựa trên nền tảng di truyền. Những ví dụ bao gồm amiodaron, aspirin, carbamazepin, chloramphenicol, diclofenac, flutamid, halothan, isoniazid, ketoconazol, methyldopa, oxacillin, phenylbutazon, phenytoin, pyrazinamid, quinidin, streptomycin và có lẽ cả tacrin.

Những phản ứng ứ mật

A. Không viêm

Ảnh hưởng trực tiếp của thuốc trên các cơ chế tiết mật: azathioprin, estrogen, hoặc các steroid đồng hóa chứa nhóm alkyl hoặc ethinyl ở carbon 17, mercaptopurin, methyltestosteron và cyclosporin.

B. Có viêm

Quá trình viêm vùng cửa với tổn thương ống mật (viêm đường mật) thường có các biểu hiện dị ứng như tăng bạch cầu ưa eosin: amoxicillin,acid clavulanic, chlorothiazid, chlorpromazin, chlorpropamid, erythromycin, penicillamin, prochlorperazin, sulfadiazin, thiouracil.

Viêm gan cấp hoặc mạn tính

Về mặt mô học và ở một số trường hợp không thể phân biệt về mặt lâm sàng với viêm gan tự miễn: aspirin, isoniazid, methyldopa, nitrofurantoin, các sulfonamid.

Các phản ứng khác

A. Gan nhiễm mỡ

1. Chất vùi mỡ lớn: Rượu, amiodaron, các corticosteroid và methotrexat.
2. Giọt bào tương nhỏ: Các tetracyclin, acid valproic.

B. U hạt

Allopurinol, quinidin, quinin, phenylbutazon và phenytoin.

C. Xơ hóa và xơ gan

Methotrexat, vitamin A

D. Viêm gan xuất huyết (Các khoang chứa đầy máu)

Các steroid đồng hóa, azathioprin, các steroid tránh thai đường uống.

E. Khối u

Các steroid tránh thai đường uống, các estrogen (adenoma gan nhưng không có tăng sản dạng nốt khu trú); vinyl chlorid (sarcom mạch).

GAN NHIỄM MỠ VÀ VIÊM GAN MỠ KHÔNG DO RƯỢU

Trước đây người ta cho rằng suy dinh dưỡng có thể gây thoái hóa mỡ ở gan (gan nhiễm mỡ) hơn là ethanol ở người nghiện rượu. Tuy nhiên, điều rõ ràng hiện nay là ethanol là độc tố gan ở người nghiện rượu không có suy dinh dưỡng. Nhưng chế độ ăn uống không đầy đủ, đặc biệt là thiếu hụt cholin, methionin và protein có thể góp phần gây tổn thương gan do ethanol.

Những nguyên nhân không do rượu khác gây thoái hóa mỡ là béo phì (nguyên nhân phổ biến nhất), đói, đái tháo đường, các corticosteroid, các chất độc (carbon tetrachlorid và phospho vàng), các bệnh nội tiết như hội chứng Cushing, tăng lipid máu, giảm betalipoprotein máu và dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hóa. Trong nhiều trường hợp, các yếu tố nguy cơ như béo phì hoặc đái tháo đường là không có. Ngoài thoái hóa mỡ các mạch máu lớn, các biểu hiện về mặt mô học có thể bao gồm thâm nhiễm khu trú các bạch cầu đa nhân trung tính và hyalin Mallory, là bệnh cảnh không thể phân biệt với viêm gan do rượu và được đề cập như là bệnh gan mỡ không do rượu.

Thoái hóa mỡ vi mạch gặp trong hội chứng Reye, ngộ độc acid valproic, liều cao tetracyclin, hoặc gan nhiễm mỡ cấp tính lúc có thai và có thể dẫn đến suy gan tối cấp.

Có một vài yếu tố, hoạt động ở nhiều dạng kết hợp, có thể gây tích tụ chất béo trong gan (1) tăng huy động các acid béo từ những lắng cặn mỡ ngoại vi; (2) gan giảm sử dụng hoặc oxy hóa các acid béo; (3) tăng tổng hợp acid béo ở gan; (4) tăng ester hóa các chất acid béo thành các triglycerid; và (5) giảm tiết hoặc giải phóng các chất béo khỏi gan. Những bệnh nhân viêm gan mỡ không do rượu thường có quá tải sắt gan nhẹ và một nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng những bệnh nhân như vậy thường mang gen ứng cử cho bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (HFE); tăng sắt ở những bệnh nhân này tương quan với xơ hóa gan. Nghiên cứu khác cũng gợi ý rằng nồng độ cytochrom P450 2E1 ở gan tăng lên ở những bệnh nhân viêm gan mỡ không do rượu khi họ bị bệnh gan do rượu. Một số phụ nữ bị gan nhiễm mỡ trong lúc mang thai đã được phát hiện do có thiếu hụt sự oxy hóa acid béo do giảm hoạt độ của 3- hydroxyacyl- CoA- dehydrogenase chuỗi dài.

Các xét nghiệm chức năng gan có thể cho thấy có tăng nhẹ mức aminotransferase và phosphotase kiềm. Thoái hóa mỡ các mạch máu lớn có thể được phát hiện một cách dễ dàng trên MRI. Sinh thiết gan qua da có thể cho chẩn đoán nhưng thường không cần thiết.

Điều trị bao gồm loại bỏ hoặc thay đổi yếu tố gây bệnh. Lợi ích của việc giảm cân, chế độ ăn hạn chế mỡ và luyện tập ở những bệnh nhân béo phì vẫn còn nhiều tranh luận. Ursodeoxycholic acid liều 13- 15 mg/kg/ngày có thể cải thiện kết quả xét nghiệm chức năng gan, nhưng lợi ích của loại thuốc này về mô học gan cần phải nghiên cứu thêm. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng gan thoái hóa mỡ do dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hóa có thể được cải thiện và có lẽ là cả phòng ngừa bằng bổ sung cholin.

Tiên lượng phụ thuộc vào bệnh cơ bản.

XƠ GAN

Xơ gan là hậu quả cuối cùng của tổn thương tế bào gan dẫn đến cả xơ hoá và tái tạo hạt khắp gan. Xơ gan là bệnh nguy hiểm, không thể hồi phục và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 11 ở Mỹ với tỷ lệ tử vong theo tuổi là 9,2/100.000 dân/năm, trên 45% các trường hợp liên quan với rượu. Các biểu hiện lâm sàng của xơ gan là do rối loạn chức năng tế bào gan, shunt hệ cửa và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Sự phân loại về mặt mô học phổ biến nhất chia xơ gan thành thể nốt nhỏ, nốt to và hỗn hợp. Đây là những thuật ngữ mô tả hơn là những bệnh riêng rẽ và mỗi loại đều có thể gặp trên cùng một bệnh nhân ở các giai đoạn khác nhau của bệnh.

1. Trong xơ gan nốt nhỏ, các nốt tái tạo không lớn hơn thùy gan ban đầu, xấp xỉ 1mm đường kính hoặc nhỏ hơn.
2. Xơ gan nốt to được đặc trưng bằng những nốt lớn có thể đo được vài centimet đường kính và có thể có các tĩnh mạch ở trung tâm. Thể này ít nhiều phù hợp với xơ gan sau hoại tử nhưng không nhất thiết là tiếp sau những giai đoạn của hoại tử lớn và xẹp chất đệm.
3. Xơ gan hỗn hợp nốt nhỏ và nốt to có nghĩa là các biểu hiện của xơ gan rất đa dạng.

Có mối quan hệ qua lại hạn chế giữa dạng mô học của xơ gan, bệnh nguyên và tiên lượng. Người uống rượu tiếp tục uống có khuynh hướng xơ gan nốt nhỏ (bệnh Laennec) và sự hiện hữu của xơ gan nhiễm mỡ nốt nhỏ gợi ý mạnh mẽ đến nghiện rượu mạn tính. Hơn nữa, có tỷ lệ mới mắc carcinoma tế bào gan cao hơn ở xơ gan nốt to so với xơ gan nốt nhỏ có lẽ là vì sự gia tăng hoạt độ tái tạo trong gan ở xơ gan nốt to.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Xơ gan có thể không có triệu chứng trong thời gian dài. Khởi phát của các triệu chứng có thể là âm thầm hoặc ít phổ biến hơn là đột ngột. Các biểu hiện như yếu, dễ mệt, chuột rút cơ và sụt cân là thường gặp. Trong xơ gan tiến triển, thường có chán ăn ở mức độ nghiêm trọng kèm theo buồn nôn và đôi khi nôn. Đau bụng có thể có và liên quan với gan to, sự căng ra của bao Glisson hoặc là cổ trướng. Những bất thường về kinh nguyệt (thường là vô kinh), bất lực, mất nhu cầu tình dục, vô sinh và vú to đau ở nam giới là có thể gặp. Nôn ra máu là triệu chứng gặp ở 15- 25% bệnh nhân.

Khoảng 70% các trường hợp có gan to, có thể sờ thấy, và rắn nếu không cứng và có bờ tù hoặc có nốt; có thể nổi bật hơn ở thùy trái. Những biểu hiện ngoài da bao gồm nơvi hình nhện (thường chỉ ở nửa trên của cơ thể), ban đỏ lòng bàn tay (vằn đỏ ở ô mô cái và ô mô út), và bằng chứng của thiếu hụt vitamin (viêm lưỡi và môi). Sụt cân, vã mồ hôi và biểu hiện của bệnh mạn tính thường có. Hoàng đảm- thường không phải là dấu hiệu đầu tiên- là nhẹ ở giai đoạn đầu, tăng về mức độ nặng ở những giai đoạn sau của bệnh. Cổ trướng, tràn dịch màng phổi, phù ngoại vi và những tổn thương bầm máu là những dấu hiệu muộn. Bệnh não được đặc trưng bằng đảo lộn ngày đêm, loạn giữ tư thế, run, nói khó, hoang tưởng, lơ mơ và cuối cùng là hôn mê cũng có thể gặp ở giai đoạn muộn trừ khi được thúc đẩy bằng tổn thương tế bào gan cấp hoặc xuất huyết tiêu hóa. Sốt có thể gặp ở 35% biểu hiện và thường phản ánh viêm gan do rượu, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát, viêm đường mật kèm theo hoặc một số tình trạng đi kèm khác. Lách to trên lâm sàng gặp trong 35- 50% các trường hợp. Các tĩnh mạch nông của bụng và ngực có thể bị giãn, phản ánh sự tắc nghẽn trong gan tới tuần hoàn cửa, cũng như giãn tĩnh mạch trực tràng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Những bất thường xét nghiệm hoặc không có hoặc nhẹ trong xơ gan tiềm tàng hoặc yên lặng. Thiếu máu (dấu hiệu hay gặp) thường là hồng cầu to; những nguyên nhân bao gồm ức chế tạo hồng cầu do rượu cũng như thiếu hụt folat, huyết tán, tăng năng lách và mất máu âm i hoặc rõ ràng ở ống tiêu hóa. Số lượng bạch cầu có thể giảm, tăng hoặc bình thường, phản ánh tình trạng tăng năng lách hoặc nhiễm trùng; giảm tiểu cầu có thể là thứ phát do ức chế tủy do rượu, nhiễm khuẩn, thiếu hụt folat hoặc lách biệt lập. Những

bất thường về đông máu có thể do suy giảm khả năng tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan.

Các xét nghiệm sinh hóa máu phản ánh tổn thương và rối loạn chức năng tế bào gan, biểu hiện bằng mức tăng vừa phải AST, phosphatase kiềm và tăng không ngừng bilirubin. Albumin huyết thanh thấp; gamma globulin tăng và có thể cao như trong viêm gan tự miễn. Điện tâm đồ thường cho thấy khoảng QT kéo dài, có thể do sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm trong xơ gan.

Sinh thiết gan có thể cho thấy xơ gan bất hoạt (xơ hóa với các nốt tái tạo) không có các biểu hiện đặc hiệu gợi ý nguyên nhân cơ bản. Có thể có các biểu hiện thêm vào của bệnh gan do rượu, viêm gan mạn tính hoặc các nguyên nhân đặc hiệu khác của xơ gan.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Phim chụp bụng không chuẩn bị có thể thấy gan hoặc lách to. Chụp cản quang đường tiêu hóa trên có thể cho thấy có giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày, mặc dù nội soi sẽ nhạy hơn. Siêu âm giúp đánh giá kích thước gan và phát hiện cổ trướng hoặc các nốt trong gan, bao gồm cả carcinoma tế bào gan kích thước nhỏ. Cùng với siêu âm Doppler, siêu âm được dùng để đánh giá các tĩnh mạch lách, cửa và gan. Những nốt trong gan có thể sẽ rõ hơn trên chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch hoặc MRI cùng với mức alpha- fetoprotein huyết thanh. Những nốt nghi ngờ ác tính có thể được sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT scan.

D. Các kỹ thuật chẩn đoán đặc biệt

Soi thực quản- dạ dày giúp xác định giãn tĩnh mạch và phát hiện các nguyên nhân đặc hiệu gây chảy máu ở thực quản, dạ dày và đoạn gần của tá tràng. Ở một số trung tâm, sinh thiết gan được tiến hành qua soi ổ bụng để giúp phân loại xơ gan. Ở một số trường hợp phải đo áp lực tĩnh mạch gan đặt lưu ống để kịp phát hiện và để xác định nguyên nhân của tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Chẩn đoán phân biệt

Xác định nguyên nhân của xơ gan là quan trọng cả vì lý do tiên lượng và khả năng điều trị. Sau rượu (nguyên nhân phổ biến nhất gây xơ gan) là viêm gan C và B mạn tính. Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô có thể kèm theo da sạm như đồng, viêm khớp, suy tim, và đái tháo đường; 50% độ bão hòa của transferrin huyết thanh hoặc mức ferritin huyết thanh quá giới hạn trên

của bình thường, sự phát hiện gen HFE bị đột biến (xem dưới) và nhuộm màu đặc hiệu với sắt và số lượng sắt trên sinh thiết gan là cần thiết để xác định chẩn đoán. Những bệnh chuyển hóa khác có thể dẫn đến xơ gan bao gồm bệnh Wilson và thiếu hụt anpha1- antiprotease (anpha1- antitrypsin). Xơ gan mật tiên phát thường gặp hơn ở phụ nữ và kèm theo ngứa, tăng rõ rệt phosphatase kiềm, tăng globulin miễn dịch (IgM) và cholesterol và kháng thể kháng ti lạp thể. Xơ gan mật thứ phát có thể do nghẽn mật mạn tính do sỏi, hẹp hoặc khối u và không có kháng thể kháng ti lạp thể. Suy tim sung huyết và viêm ngoại tâm mạc co thắt có thể dẫn đến xơ hóa gan (xơ gan tim) và bị phức tạp bởi cổ trướng và có thể bị nhầm với xơ gan.

Các biến chứng

Xuất huyết đường tiêu hóa trên có thể xảy ra do giãn tĩnh mạch, bệnh dạ dày tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc loét dạ dày- tá tràng (xem chương 13 tập I). Xuất huyết có thể là nhiều, dẫn đến kiệt máu gây tử vong hoặc bệnh não hệ cửa. Giãn tĩnh mạch cũng có thể do huyết khối tĩnh mạch cửa. Suy gan có thể bị thúc đẩy bởi nghiện rượu, phẫu thuật và nhiễm trùng. Carcinoma gan thường gặp hơn ở những bệnh nhân xơ gan nhưng ít gặp ở Mỹ. Rối loạn chức năng tế bào Kupffer ở gan (lưới nội mô) và giảm hoạt độ opsonic dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng. Bệnh cơ tim do lạm dụng rượu, giảm các receptor beta- adrenergic của tim và thay đổi huyết động học do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Nguyên tắc quan trọng nhất của điều trị là kiêng rượu. Chế độ ăn cần hợp lý với đầy đủ năng lượng và protein (75- 100g/ngày) nếu có ứ đọng dịch thì nên hạn chế natri. Nếu có bệnh não gan thì lượng protein đưa vào nên giảm xuống còn 60- 80g/ ngày. Bổ sung vitamin là cần thiết.

B. Điều trị các biến chứng

1. Cổ trướng và phù

Chọc dịch chẩn đoán thường được chỉ định. Chọc ở bụng hiếm khi gây ra các biến chứng nguy hiểm như chảy máu, nhiễm trùng hoặc thủng ruột thậm chí ở những bệnh nhân có rối loạn đông máu nặng. Ngoài đếm số lượng tế bào và nuôi cấy, cần xác định mức albumin trong dịch cổ trướng, gradient albumin huyết thanh-cổ trướng (albumin huyết thanh trừ đi albumin dịch cổ trướng) > 1,1 gợi ý có tăng

áp cửa. Tăng mức adenosin deaminase trong dịch cổ trướng gợi ý viêm màng bụng do lao nhưng độ nhạy của xét nghiệm giảm ở những bệnh nhân có tăng áp cửa.

Cổ trướng ở những bệnh nhân xơ gan được cho là do tăng áp cửa (tăng áp lực thủy tĩnh); giảm albumin huyết (giảm áp lực keo); giãn mạch ngoại vi, có lẽ do giải phóng nội độc tố của oxid nitric với hậu quả tăng mức renin, angiotensin và giữ natri ở thận; gan giảm bất hoạt aldosteron và tăng tiết aldosteron thứ phát do tăng sản xuất renin. Bài tiết nước cũng giảm trong xơ gan và giảm natri huyết có thể xuất hiện.

Ở tất cả các bệnh nhân cổ trướng do xơ gan, natri đưa vào qua chế độ ăn ban đầu có thể hạn chế tới 400- 800 mg/ngày; lượng natri đưa vào có thể rộng rãi hơn sau khi dùng thuốc lợi niệu.Cần hạn chế lượng dịch đưa vào (800- 1000ml/ngày) ở những bệnh nhân có giảm natri huyết (natri huyết thanh < 125 mEq/L). Ở một vài bệnh nhân, có sự giảm nhanh cổ trướng khi nghỉ ngơi trên giường và hạn chế muối trong chế độ ăn. Những bệnh nhân có ứ đọng dịch nghiêm trọng hoặc được đánh giá bị cổ trướng "khó chữa" thì sự bài tiết natri qua nước tiểu thường dưới 10 mEq/L.

a. Các thuốc lợi tiểu

Nên dùng spironolacton cho những bệnh nhân không đáp ứng với hạn chế muối. Sau khi bắt đầu với liều 100 mg/ngày và theo dõi ảnh hưởng đối kháng aldosteron được phản ánh qua sự gia tăng nồng độ natri trong nước tiểu thì liều có thể tăng thêm 100 mg mỗi 3- 5 ngày (tới liều đơn tối đa hàng ngày thường dùng là 400 mg/ngày, dù liều cao hơn có thể được sử dụng) cho tới khi đạt được hiệu quả lợi niệu, điển hình báo trước bằng tăng nồng độ natri niệu. Theo dõi tăng kali huyết là quan trọng. Ở những bệnh nhân không thể dung nạp spironolacton bởi vì các tác dụng phụ như vú to đau thì amilorid (loại thuốc lợi niệu không thải kali khác) có thể được sử dụng ở liều 5- 10mg/ngày. Lợi niệu có thể được tăng cường bằng bổ sung thuốc lợi niệu quai như furosemid. Tuy nhiên, thuốc lợi niệu mạnh này sẽ duy trì tác dụng của nó ngay cả khi có giảm mức lọc cầu thận với tăng urê huyết trước thận. Liều furosemid thay đổi từ 40- 160 mg/ngày và nên dùng thuốc với sự theo dõi cẩn thận huyết áp, lượng nước tiểu, trạng thái tâm thần và các chất điện giải trong huyết thanh mà đặc biệt là kali.

Đích của giảm cân ở bệnh nhân cổ trướng không có phù ngoại vi là không nên quá 0,5- 0,7 kg/ngày.

b. Chọc dịch cổ trướng với thể tích lớn

Ở những bệnh nhân cổ trướng to và tổn thương hô hấp, cổ trướng ngoan cố với các thuốc lợi niệu hoặc không dung nạp các tác dụng phụ của thuốc lợi niệu thì chọc thể tích lớn dịch cổ trướng (4- 6 lít) có hiệu quả. Khi tiến hành chọc đơn thuần, thường kết hợp dùng albumin đường tĩnh mạch với liều 10g/lít dịch cổ trướng được loại bỏ để duy trì thể tích nội mạch, mặc dù điều này có thể không cần thiết khi cổ trướng thực sự ngoan cố với các thuốc lợi niệu. Hơn nữa, sử dụng albumin giá thành cao xấp xỉ 15 đô la cho mỗi gam cùng với giá thành đắt đáng kể của thủ thuật.

Chọc lượng dịch cổ trướng lớn có thể được lặp lại hàng ngày cho đến khi cổ trướng được giải quyết đáng kể và có thể làm giảm nhu cầu nhập viện. Nếu có thể, nên tiếp tục dùng thuốc lợi niệu với hy vọng ngăn ngừa cổ trướng tái phát.

C. Phẫu thuật nối tắt hệ cửa trong gan qua tĩnh mạch cảnh

(Transjugular intrahepatic portosystemic shunts- TIPS)- TIPS nổi lên như là phương pháp thay thế cho phẫu thuật nối tắt hệ cửa trong những trường hợp bị chảy máu do giãn tĩnh mạch ngoan cố với phương pháp trị liệu chuẩn (như thắt nhánh qua nội soi hoặc liệu pháp làm xơ) và cho thấy là có lợi trong điều trị cổ trướng nặng ngoan cố. Kỹ thuật tiến hành bằng cách đưa lưới kim loại có thể mở rộng vào giữa nhánh của tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa qua catheter được đưa vào qua tĩnh mạch cảnh trong. Ở một số bệnh nhân, sự kiểm soát cổ trướng ngoan cố với thuốc lợi niệu có thể đạt được trong khoảng 70% các trường hợp. Tỷ lệ thành công thấp hơn ở những bệnh nhân có thiểu năng thận. TIPS cũng có thể được chỉ định cho tràn dịch màng phổi do gan ngoan cố (sự chuyển vị của cổ trướng qua cơ hoành tới khoang màng phổi). Các biến chứng bao gồm bệnh não gan ở 20- 30% các trường hợp, nhiễm trùng, hẹp shunt tới 60% và bít shunt tới 30% các trường hợp. Hiệu quả kéo dài thường cần phải kiểm soát shunt định kỳ. Trong hầu hết các trường hợp, hiệu quả của shunt có thể được duy trì bằng phương pháp nong bằng bóng làm tan cục máu đông tại chỗ, hoặc đặt lưới (stent) bổ sung. Bởi vì các biến chứng kèm theo TIPS và sự không chắc chắn về hiệu quả lâu dài (giảm tưới máu gan như là hậu quả của TIPS có thể rút ngắn thời gian sống sót của bệnh nhân) nên hiện nay phương pháp này là thích hợp hơn ở những bệnh nhân cần kiểm soát ngắn hạn chảy máu do giãn tĩnh mạch hoặc cổ trướng cho đến khi có thể tiến hành ghép gan- ngược với những bệnh nhân cần kiểm soát chảy máu hoặc cổ trướng nhưng không được xem xét ghép gan.

D. Phẫu thuật nối tắt tĩnh mạch màng bụng

Trước đây, nối tắt tĩnh mạch màng bụng được ủng hộ để sử dụng cho những bệnh nhân cổ trướng ngoan cố. Những nối tắt này có thể có hiệu quả nhưng có tỷ lệ biến chứng đáng kể như đông máu nội mạch rải rác trong 65% bệnh nhân (25% có triệu chứng; 5% nặng), nhiễm khuẩn trong 4- 8%, suy tim sung huyết ở 2- 4% và chảy máu do giãn tĩnh mạch do tăng đột ngột thể tích nội mạch. TIPS hiện nay thích hợp hơn cho cổ trướng ngoan cố.

2. Viêm màng bụng do vi khuẩn tự phát

Viêm màng bụng do vi khuẩn tự phát thường được báo trước bằng đau bụng, cổ trướng tăng lên, sốt và bệnh não tăng lên ở bệnh nhân cổ trướng do xơ gan, nhưng các triệu chứng có thể là nhẹ. Chọc dịch ổ bụng cho thấy dịch cổ trướng có (thường gặp nhất) số lượng bạch cầu trên 500 tế bào/μl với trên 250 bạch cầu đa nhân trung tính/μl và nồng độ protein là 1g/dl hoặc ít hơn, tương quan với giảm hoạt độ opsonin dịch cổ trướng. Nuôi cấy dịch cổ trướng cho kết quả cao nhất- dương tính tới 80- 90% tiến hành bằng cách cấy máu vào các chai máu ở ngay tại giường. Chủng phân lập được là *E.coli* và phế cầu khuẩn, nhưng hiếm khi có loại kỵ khí. Tùy thuộc vào kết quả nuôi cấy, nếu có 250 hoặc hơn bạch cầu đa nhân trung tính/μl thì liệu pháp kháng sinh đường tĩnh mạch nên được bắt đầu bằng cefotaxim 2g nội tĩnh mạch mỗi 8- 12 giờ, trong ít nhất 5 ngày. Nếu cần, sự đáp ứng với trị liệu có thể được minh chứng bằng giảm số lượng bạch cầu đa nhân trung tính ít nhất 50% trong dịch chọc nhắc lại 48 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp kháng sinh. Tỷ lệ tử vong cao. Ở những bệnh nhân sống sót thì nguy cơ của viêm màng bụng tái phát có thể giảm bằng cách dùng kéo dài norfloxacin, 400 mg đường uống hàng ngày. Ở những bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao (như protein dịch cổ trướng ≤ 1g/dl), đợt viêm màng bụng đầu tiên có thể được ngăn ngừa bằng norfloxacin, trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc ciprofloxacin (750 mg/ tuần) dự phòng.

3. Hội chứng gan thận

Hội chứng gan thận được đặc trưng bằng tăng urê huyết, thiểu niệu, giảm natri huyết, natri niệu thấp, và hạ huyết áp ở bệnh nhân có bệnh gan giai đoạn cuối. Hội chứng này chỉ được chẩn đoán khi các nguyên nhân khác của suy thận đã được loại trừ. Nguyên nhân chưa rõ, nhưng bệnh sinh có liên quan đến sự co thận mạnh, có thể do giảm tổng hợp các yếu tố giãn

mạch thận như prostaglandin E_2; thận bình thường về mặt mô học. Điều trị nhìn chung không có hiệu quả. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng có thể cải thiện bằng cách truyền tĩnh mạch ornipressin và albumin gây co mạch kéo dài hoặc TIPS. Ghép gan được chỉ định cho một số trường hợp được lựa chọn. Tử vong thường do biến chứng nhiễm trùng hoặc xuất huyết.

4. Bệnh não do gan

Bệnh não do gan là trạng thái rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương do gan suy không giải độc được các tác nhân độc hại có nguồn gốc ở ruột bởi vì rối loạn chức năng tế bào gan và shunt hệ cửa. Amoniac là chất độc được xác định dễ nhất nhưng không phải là chất duy nhất gây trạng thái tâm thần rối loạn. Các yếu tố bệnh sinh có thể bao gồm việc tạo ra các chất dẫn truyền thần kinh giả, tăng độ nhạy của các nơron hệ thần kinh trung ương với sự kìm hãm chất dẫn truyền thần kinh gama- aminobutyric acid (GABA), tăng mức lưu hành của các benzodiazepin nội sinh, giảm hoạt độ của các enzym trong chu trình urê do thiếu hụt kẽm, và lắng đọng manganase ở hạch đáy (basal ganglia). Chảy máu vào đường tiêu hóa có thể làm tăng rõ rệt lượng protein trong ruột và có thể thúc đẩy nhanh đến bệnh não. Các yếu tố thúc đẩy khác bao gồm nhiễm kiềm, thiếu hụt kali do các thuốc lợi niệu, dùng các thuốc ngủ, thuốc gây ngủ và an thần; dùng các thuốc có chứa aminoac hoặc các thành phần amino; chọc dịch cổ trướng với kèm theo giảm thể tích máu; nhiễm trùng tại gan hoặc toàn thân; và các shunt hệ cửa (bao gồm cả TIPS).

Nên hạn chế protein trong chế độ ăn trong các giai đoạn cấp tính. Khi bệnh nhân bắt đầu ăn được bằng đường miệng thì protein đưa vào được bắt đầu ở mức 20g/ngày và tăng 10g cứ mỗi 3- 5ngày, tới 60- 80 g/ngày nếu dung nạp được và protein thực vật dung nạp tốt hơn protein động vật. Chảy máu dạ dày ruột cần được kiểm soát và làm sạch máu từ đường tiêu hóa. Điều này có thể thực hiện bằng 120 ml magnesi citrat qua đường miệng hoặc ống thông mũi- dạ dày mỗi 3- 4 giờ cho đến khi phân không còn máu đại thể, hoặc dùng lactulose.

Lactulose, một disaccharid tổng hợp không thể hấp thu, được tiêu hóa do vi khuẩn trong đại tràng thành các acid béo chuỗi ngắn dẫn đến acid hóa các thành phần trong đại tràng. Quá trình acid hóa này hình thành ion ammoniac trong cân bằng $NH4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$; NH_4^+ không được hấp thu còn NH_3 được hấp thu và được cho là chất độc thần kinh. Lactulose cũng dẫn

đến thay đổi vi khuẩn chí trong ruột để lại các vi sinh vật ít hình thành ammoniac khi dùng đường miệng, liều lactulose ban đầu cho bệnh não do gan cấp tính là 30 ml x 3- 4 lần hàng ngày. Sau đó nên chuẩn độ liều sao cho bệnh nhân có thể đi đại tiện 2- 3 lần/ ngày với phân mềm. Dùng bằng đường trực tràng sẽ được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng dùng thuốc đường miệng, liều là 300 ml lactulose trong 700 ml nước muối sinh lý hoặc sorbitol thụt giữ trong 30- 60 phút, có thể cần nhắc lại sau mỗi 4- 6 giờ.

Vi khuẩn chí ở ruột tạo ra ammonia cũng có thể được kiểm soát bằng neomycin sulfat 0,5- 1 g, uống mỗi 6- 12 giờ, trong 7 ngày. Các tác dụng phụ của neomycin bao gồm ỉa chảy, giảm hấp thụ, bội nhiễm, độc với cơ quan thính giác, độc cho thận, thường chỉ xảy ra khi dùng kéo dài. Kháng sinh thay thế là vancomycin, 1g uống 2 lần/ ngày hoặc metronidazol 250 mg uống 3 lần/ ngày. Những bệnh nhân không đáp ứng với lactulose đơn độc có thể cải thiện bằng liệu trình 1 tuần kháng sinh cùng với lactulose.

Tránh các thuốc ngủ, an thần và làm dịu được chuyển hóa hoặc bài tiết qua gan. Nếu kích động rõ rệt, thì oxazepam 10- 30 mg là thuốc không được chuyển hóa qua gan có thể được dùng một cách thận trọng bằng đường miệng hoặc ống xông mũi- dạ dày. Thiếu hụt kẽm nếu có nên được điều chỉnh bằng kẽm sulfat đường miệng 600 mg/ngày chia thành các liều nhỏ. Có một số bằng chứng cho rằng tiêu diệt *Helicobacter pylori*, loại tạo ra ammoniac trong dạ dày, sẽ có thể cải thiện bệnh não do gan. Natri benzoat 10g/ngày và ornithin aspartat 9g x 3 lần/ ngày làm giảm mức ammoniac máu và có thể có hiệu quả như lactulose. Benzodiazepin đối kháng cạnh tranh có hiệu quả trong số ít bệnh nhân bị bệnh não do gan nặng, nhưng thuốc có thời gian tác dụng ngắn và cần dùng đường tĩnh mạch. Áp dụng chế độ ăn đặc biệt giàu các amino acid chuỗi nhánh thường là không cần thiết trừ một số bệnh nhân không dung nạp các chế phẩm protein chuẩn.

5. Thiếu máu

Với thiếu máu do thiếu sắt, dùng sắt sulfat viên tan trong ruột 0,3g, 1 viên x 3 lần/ ngày sau các bữa ăn. Acid folic 1mg/ngày đường uống được chỉ định để điều trị thiếu máu hồng cầu to kèm theo nghiện rượu. Truyền khối hồng cầu có thể là cần thiết để bù lượng máu mất.

6. Dễ chảy máu

Dễ chảy máu do giảm prothrombin huyết có thể được điều trị bằng các chế phẩm vitamin K (như phytonadion 5 mg đường uống hoặc tiêm dưới da

hàng ngày). Các phương pháp điều trị này không có hiệu quả khi có bệnh gan nặng do giảm tổng hợp các yếu tố đông máu. Để điều chỉnh thời gian prothrombin kéo dài trong những tình huống này cần những thể tích lớn huyết tương tươi đông lạnh và hiệu quả là tạm thời; với lý do là truyền huyết tương không được chỉ định trừ khi có chảy máu hoặc trước khi làm thủ thuật gây chảy máu.

7. Xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản

(Xem ở tập I chương 13)

8. Hội chứng gan- phổi

Hội chứng gan- phổi là bộ ba của bệnh gan, tăng sự chênh lệch (gradient) động mạch phế nang trong khi bệnh nhân đang thở không khí phòng và giãn mạch máu trong phổi dẫn đến shunt phải- trái trong phổi. Hội chứng này được cho là do sự thất bại của gan bị bệnh để thanh lọc các chất làm giãn mạch phổi trong máu. Bệnh nhân thường có khó thở và khử oxy động mạch ở tư thế đứng nhưng hồi phục ở tư thế nằm. Siêu âm tim có tăng độ cản quang là thử nghiệm sàng lọc nhạy để phát hiện các shunt trong phổi, trong khi chụp nhấp nháy phổi tiêm albumin kết khối lớn đặc hiệu hơn và được dùng để xác định chẩn đoán. Trị liệu y học vẫn thất bại nhưng các shunt có thể được giải quyết bằng ghép gan. TIPS có thể giảm triệu chứng ở những bệnh nhân đợi ghép gan.

c. Ghép gan

Ghép gan được chỉ định ở những trường hợp bị bệnh gan mạn tính tiến triển không thể hồi phục, suy gan tối cấp và một số bệnh chuyển hóa trong đó thiếu hụt chuyển hóa là ở trong gan. Chống chỉ định tuyệt đối bao gồm nhiễm khuẩn, bệnh ác tính (trừ carcinoma tế bào gan còn nhỏ ở gan bị xơ), bệnh tim phổi tiến triển (trừ shunt động- tĩnh mạch phổi do tăng áp cửa và xơ gan), nhiễm HIV và sự thiếu hiểu biết của bệnh nhân. Chống chỉ định tương đối bao gồm huyết khối tĩnh mạch mạc treo và cửa, viêm gan B mạn tính có sự nhân lên của virus và người lạm dụng thuốc hoặc rượu. Những người nghiện rượu cần kiêng rượu trong 6 tháng. Ghép gan nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có trạng thái chức năng xấu, tăng bilirubin, giảm albumin, rối loạn đông máu nặng, cổ trướng ngoan cố, chảy máu do giãn tĩnh mạch tái diễn, hoặc bệnh não nặng. Tỷ lệ sống sót 5 năm cao khoảng

80% hiện đã được ghi nhận. Carcinoma tế bào gan, viêm gan B và C, hội chứng Budd- Chiari có thể xảy ra trên gan ghép nhưng nhìn chung các bệnh gan mạn tính khác không xảy ra. Ức chế miễn dịch đạt được bằng dùng cyclosporin hoặc tacrolimus, các corticosteroid và azathioprin, và có thể bị phức tạp hơn do nhiễm trùng, suy thận, và các rối loạn thần kinh, cũng như thải bỏ mảnh gan ghép, bít tắc mạch hoặc rò rỉ mật

Tiên lượng

Tiên lượng của xơ gan ít thay đổi trong nhiều năm qua. Các yếu tố xác định sống sót bao gồm khả năng ngừng uống rượu của bệnh nhân cũng như loại Child (bảng 3- 5). Nôn ra máu, hoàng đảm và cổ trướng là những dấu hiệu không thuận lợi. Trong những trường hợp đã xác định có rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh <3g/dl, bilirubin <3g/dl, cổ trướng, bệnh não, suy mòn và chảy máu đường tiêu hóa trên) chỉ 50% sống được 6 tháng. Nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân xơ gan quá phát kèm theo thiểu năng thận, rối loạn hoạt động tri giác, giảm thông khí, tuổi trên 65 và thời gian prothrombin ≥ 16 giây. Ghép gan rõ ràng cải thiện được triển vọng cho những bệnh nhân được chấp nhận và được đánh giá sớm.

Bảng 3- 5. Tiêu chuẩn Child để duy trì chức năng gan[1]

	A Nhẹ	B Vừa phải	C Nặng
Bilirubin huyết thanh (mg/dL)	<2,0	2,0- 3,0	>3,0
Albumin huyết thanh (g/dl)	>3,5	3,0- 3,5	<3,0
Cổ trướng	Không	Dễ kiểm soát	Kiểm soát kém
Rối loạn thần kinh	Không	Nhẹ	Nặng, hôn mê
Dinh dưỡng [2]	Tuyệt vời	Tốt	Kém, suy mòn

[1] Được phép trích có sửa đổi của Child CG III, Turcotte J trong: *The Lirer and Portal Hypertension.* Child CG III (editor). Saunders, 1965.

[2] Trong bản sửa đổi của Pugh theo tiêu chuẩn Child, thời gian prothrombin được thay thế cho dinh dưỡng.

XƠ GAN MẬT TIÊN PHÁT

Xơ gan mật tiên phát là bệnh mạn tính của gan được đặc trưng bởi quá trình phá hủy tự miễn của ống mật trong gan và ứ mật. Bệnh khởi phát âm thầm, thường gặp ở phụ nữ tuổi từ 40- 60 và thường được phát hiện bằng dấu hiệu của tăng mức phosphatase kiềm. Bệnh tiến triển và có thể bị phức tạp hơn bởi phân mỡ, u vàng, ban vàng, loãng xương, nhuyễn xương và tăng áp cửa. Bệnh có thể đi kèm với xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, và nhược năng giáp.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng trong nhiều năm và thời gian sống trung bình sau khi các triệu chứng xuất hiện là 10 năm. Khởi phát bệnh âm thầm và được báo trước bằng biểu hiện ngứa. Khi bệnh tiến triển, khám thực thể phát hiện có gan, lách to. Những tổn thương u vàng có thể gặp ở da, gân và quanh mí mắt. Hoàng đảm và các dấu hiệu của tăng áp cửa thường là dấu hiệu muộn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Huyết đồ bình thường trong giai đoạn đầu của bệnh. Các xét nghiệm chức năng gan phản ánh ứ mật với tăng phosphatase kiềm, cholosterol (đặc biệt là lipoprotein tỷ trọng cao), và ở giai đoạn muộn hơn là tăng bilirubin. Kháng thể kháng ti lạp thể (được phát hiện dựa vào pyruvat dehydrogenase hoặc các enzym 2- oxo- acid khác trong ty lạp thể) có trong 95% bệnh nhân và mức IgM huyết thanh tăng. Khi bệnh tiến triển, những mốc tiên lượng xấu là nhiều tuổi, bilirubin huyết thanh cao, phù, giảm albumin, thời gian prothrombin kéo dài và xuất huyết do giãn tĩnh mạch.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh phải được phân biệt với tắc nghẽn đường dẫn mật mạn tính (do sỏi hoặc chít hẹp), carcinoma của ống mật, viêm ống mật xơ hóa nguyên phát, bệnh sarcoid, độc tính của thuốc (như chlorpromazin), và một số trường hợp viêm gan mạn tính. Những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng và mô học của xơ gan mật nguyên phát nhưng không có các kháng thể kháng ti lạp thể được cho là có viêm ống mật tự miễn mà ở một số nghiên cứu có kèm theo mức IgM huyết thanh thấp hơn và thường gặp hơn có các kháng thể kháng nhân và cơ trơn.

Điều trị

Điều trị chủ yếu là nhằm vào triệu chứng. Cholestyramin (4g) hoặc colestipol (5g) trong nước hoặc nước quả, 3 lần/ngày có thể có hiệu quả với ngứa. Rifampin 150- 300 mg uống 2 lần/ngày có hiệu quả trong một số nghiên cứu nhưng không có hiệu quả trong các nghiên cứu khác. Chất đối kháng dạng opi (như naloxon 0,2 μg/kg/phút truyền tĩnh mạch hoặc naltrexon 50 μg/ngày dùng đường miệng) có hứa hẹn trong điều trị ngứa nhưng các thuốc đối kháng opiat đường uống tác dụng kéo dài không có sẵn. Thiếu hụt vitamin A, K, và D có thể xảy ra nếu có ỉa phân mỡ và có thể nặng hơn khi dùng cholestyramin hoặc colestipol. Những liều thay thế những vitamin này phải thích hợp với từng bệnh nhân. Chế phẩm calci (500 mg x 3 lần/ngày) có thể giúp ngăn ngừa nhuyễn xương, nhưng hiệu quả không chắc chắn trong trường hợp loãng xương. Số liệu giới hạn gợi ý rằng các bisphosphonat và estrogen đường miệng có thể có lợi trong điều trị loãng xương. Penicillamin, các corticosteroid, và azathioprin đã được chứng minh là không có hiệu quả. Colchicin (0,6 mg x 2 lần/ ngày) và methotrexat (15mg/ tuần) được ghi nhận có hiệu quả trong việc làm giảm mức tăng phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh. Bởi vì không độc nên ursodeoxycholic acid (10- 15mg/ ngày chia 1- 2 liều) được ưa dùng và cho thấy sẽ làm chậm diễn tiến của bệnh và làm chậm nhu cầu ghép gan. Ghép gan trong trường hợp xơ gan mật nguyên phát tiến triển có tỷ lệ sống sót 1 năm là 85- 90%.

BỆNH NHIỄM SẮC TỐ SẮT MÔ

Nhiễm sắc tố sắt mô là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, nhiều trường hợp liên kết với HLA- A3 và HLA- B14 hoặc HLA- B7. Gần đây, sự khiếm khuyết về di truyền chủ yếu được xác định như đột biến trong gen mới phát hiện có tên là HFE trên nhiễm sắc thể số 6. Sự thay đổi dẫn đến thay thế tyrosin cho cystein ở vị trí 282 (C282) ở vùng gen tạo ra mối liên quan đến sự tương tác với β_2- microglobulin ảnh hưởng đến sự bộc lộ trên bề mặt tế bào nhưng chức năng chính xác của protein này còn chưa rõ. Khoảng 90% người bị nhiễm sắc tố sắt mô được xác định rõ là đồng hợp tử với HFE. Đột biến gen thứ hai dẫn đến thay thế acid aspartic cho histidin ở vị trí 63 của protein này có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh nhiễm sắc tố sắt mô ở số lượng nhỏ bệnh nhân. Bệnh được đặc trưng bằng tăng tích tụ sắt như hemosiderin trong gan, tụy, tim, tuyến thượng thận, tinh hoàn, tuyến yên và thận. Cuối cùng bệnh nhân có thể bị thiểu năng gan, tụy, tim, và nhược năng tuyến sinh dục. Bệnh hiếm khi được phát hiện trước tuổi 50.

Những trường hợp dị hợp tử sẽ không xuất hiện những biến chứng của quá tải sắt khi không có các bệnh kèm theo như viêm gan virus.

Các biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng bao gồm bệnh khớp, gan to và bằng chứng của thiểu năng gan (dấu hiệu muộn), đôi khi có tăng sắc tố da (sự kết hợp màu xám đá do sắt và màu nâu do melanin, đôi khi dẫn đến màu đồng); tim to có kèm theo hoặc không kèm theo suy tim hoặc khiếm khuyết dẫn truyền, đái tháo đường với các biến chứng của nó và bất lực ở nam giới. Chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản có thể xảy ra, và ở những bệnh nhân xơ gan sẽ có 15-20% bị carcinoma tế bào gan. Bệnh nên được xem xét ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc những bất thường nhẹ về xét nghiệm chức năng gan không giải thích được. Biến thể của bệnh ở những bệnh nhân quanh tuổi 20 được đặc trưng bằng rối loạn hoạt động của tim, nhược năng sinh dục- nhược năng hướng sinh dục và tỷ lệ tử vong cao, không kèm theo đột biến C282Y.

Các dấu hiệu cận lâm sàng bao gồm các xét nghiêm chức năng gan có bất thường nhẹ (AST, phosphatase kiềm), sắt huyết tương tăng trên 50% độ bão hòa của transferrin, và tăng ferritin huyết thanh (mặc dù ferritin bình thường không loại trừ chẩn đoán). CT scan và MRI có thể cho thấy những thay đổi nhất thời với quá tải sắt của gan nhưng những kỹ thuật này không đủ nhạy để sàng lọc cho những người không có triệu chứng. Sinh thiết gan điển hình cho thấy sự lắng đọng quá mức của sắt trong các tế bào gan, và thường trong các ống mật, thành mạch và mô chống đỡ. Chẩn đoán xác định dựa vào chỉ số sắt gan trên mẫu sinh thiết gan (lượng sắt trong gan/ số gam gan chuyển thành micromole và chia cho tuổi của bệnh nhân). Khi không có quá tải sắt thứ phát do huyết tán nặng thì chỉ số sắt gan > 1,9 sẽ gợi ý bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Điều trị

Chẩn đoán và điều trị sớm trong giai đoạn tiền xơ gan của bệnh nhiễm sắc tố sắt mô là vô cùng quan trọng. Điều trị bao gồm bắt đầu bằng chích máu tĩnh mạch hàng tuần 500 ml (khoảng 250 mg sắt), liên tục trong 2- 3 năm để loại bỏ sắt dự trữ. Kỹ thuật này cần được theo dõi dựa vào hematocrit và xác định rõ sắt huyết thanh. Khi đã loại được sắt dự trữ, cần tiếp tục duy trì chích máu tĩnh mạch (sau mỗi 2- 4 tháng). Tác nhân tạo chelat deferoxamin dùng đường tĩnh mạch hoặc dưới da với liều 40- 50 mg/kg/ngày trong suốt 12 giờ có thể huy động được 30 mg sắt mỗi ngày. Thuốc được chỉ định cho những bệnh nhân nhiễm sắc tố sắt mô và thiếu máu hoặc quá tải

sắt thứ phát do bệnh thiếu máu vùng biển không dung nạp liệu pháp chích máu tĩnh mạch. Tuy nhiên, cách điều trị này đau và không phải lúc nào cũng thiết thực. Những biến chứng của nhiễm sắc tố sắt mô như bệnh khớp, đái tháo đường, bệnh tim, tăng áp cửa và nhược năng tuyến yên có thể cần phải điều trị.

Diễn biến của bệnh có chiều hướng tốt nhờ liệu pháp rút máu tĩnh mạch. Ở những bệnh nhân tiền xơ gan, có thể dự phòng được xơ gan. Thiếu hụt dẫn truyền tim và yêu cầu insulin được cải thiện với điều trị. Ở những bệnh nhân xơ gan, giãn tĩnh mạch có thể hồi phục và nguy cơ chảy máu giảm. Tuy nhiên, những bệnh nhân xơ gan phải được theo dõi sự phát triển carcinoma tế bào gan. Ghép gan cho xơ gan tiến triển do bệnh nhiễm sắc tố sắt mô có tỷ lệ tử vong thấp hơn những loại bệnh gan khác bởi vì những biến chứng tim. Những thành viên trong gia đình cần được sàng lọc bằng các xét nghiệm sắt huyết thanh và khi có gen HFE ở đầu hệ. Sàng lọc tất cả nam giới da trắng trên 30 tuổi bằng đánh giá độ bão hòa transferrin đã được khuyến cáo.

BỆNH WILSON

Bệnh Wilson (thoái hóa gan nhân đậu) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường và hiếm gặp (hay gặp ở lứa tuổi từ 10- 30). Bệnh được đặc trưng bằng sự lắng đọng quá mức của đồng trong gan và não. Khiếm khuyết về mặt di truyền, định vị trên NST 13, được chỉ ra có ảnh hưởng trên adenosin triphosphatase (ATP 7B) vận chuyển đồng trong gan. Trên 50 loại đột biến khác nhau trong gen của bệnh Wilson đã được xác định nên đưa ra chẩn đoán di truyền là không chắc chắn.

Nhận biết bệnh là quan trọng vì bệnh có thể giống như ở viêm gan mạn tính, các rối loạn tâm thần hoặc bệnh thần kinh. Bệnh có thể hồi phục và điều trị thích hợp sẽ ngăn ngừa được tổn thương gan và thần kinh.

Sự sai lệch về mặt sinh lý học chủ yếu trong bệnh Wilson là sự hấp thu quá mức đồng từ ruột non và giảm bài tiết đồng qua gan, dẫn đến tăng lắng đọng ở mô, đặc biệt ở gan, não, giác mạc và thận. Ceruloplasmin huyết thanh, protein vận chuyển đồng huyết tương là thấp. Bài tiết đồng qua nước tiểu cao.

Các biểu hiện lâm sàng

Bệnh Wilson có khuynh hướng biểu hiện như bệnh gan ở tuổi thanh thiếu niên và bệnh tâm thần kinh ở người trưởng thành trẻ tuổi, nhưng bệnh rất

đa dạng. Luôn xem xét đến chẩn đoán ở bất kỳ đứa trẻ hoặc người trưởng thành trẻ tuổi nào bị viêm gan, lách to với tăng năng lách, thiếu máu huyết tán, tăng áp lực tĩnh mạch cửa và những bất thường về mặt tâm thần hoặc thần kinh. Cũng nên xem xét đến bệnh Wilson ở những người dưới 40 tuổi có viêm gan tối cấp hoặc mạn tính.

Tổn thương gan có thể thay đổi từ tăng các xét nghiệm chức năng gan đến xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Những biểu hiện thần kinh liên quan đến rối loạn chức năng của hạch cơ bản và được đặc trưng bằng biểu hiện cứng đơ và run kiểu Parkinson. Dấu hiệu đặc trưng của bệnh là vòng Keyser- Fleisher màu xanh xám hoặc nâu, được biểu hiện bằng những lắng đọng dạng hạt tăng sắc tố mảnh ở màng Descemet của giác mạc sát với bề mặt nội mô. Vòng này thường rõ nhất ở cực trên và dưới của giác mạc. Vòng thường được quan sát bằng mắt thường và bất biến khi khám bằng đèn khe. Vòng có thể không có ở những bệnh nhân chỉ có các biểu hiện ở gan nhưng thường có ở những bệnh nhân có bệnh tâm thần kinh.

Chẩn đoán dựa trên sự phát hiện có tăng bài tiết đồng qua nước tiểu (> 100 μg/ 24 giờ) hoặc mức ceruloplasmin huyết thanh thấp (<20μg/dl) và tăng nồng độ đồng trong gan (> 250μg/g gan khô). Ở những trường hợp nghi ngờ, chẩn đoán có thể cần chứng minh bằng việc đồng đánh dấu phóng xạ hợp nhất vào ceruloplasmin thấp. Sinh thiết gan có thể cho thấy có viêm gan cấp hoặc mạn, hoặc xơ gan.

Điều trị

Điều trị sớm để loại bỏ đồng quá tải là cần thiết trước khi đồng có thể gây tổn thương thần kinh hoặc gan. Lúc mới điều trị, chế độ ăn hạn chế đồng (sò, ốc, tôm, cua, thực phẩm phủ tạng, và cây họ đậu có nhiều đồng) có thể có giá trị. Penicillamin (0,75- 2g/ ngày chia liều nhỏ) là thuốc được lựa chọn thuốc có thể bài tiết qua nước tiểu đồng chelat. Pyridoxin 50 mg/ tuần được dùng thêm vào bởi vì penicillamin do chống chuyển hóa của vitamin này. Nếu không dung nạp với điều trị bằng penicillamin bởi vì những phản ứng dạ dày ruột, mẫn cảm hoặc tự miễn thì nên xem xét việc sử dụng trientin 250- 500 mg x 3 lần/ngày. Uống kẽm acetat 50 mg x 3 lần/ ngày sẽ thúc đẩy bài tiết đồng qua phân và có thể được sử dụng như liệu pháp duy trì sau khi loại đồng bằng tác nhân tạo chelat hoặc là thuốc trị liệu đầu tiên ở những bệnh nhân tiền triệu chứng hoặc đang mang thai.

Cần điều trị vô hạn định. Tiên lượng là tốt ở những bệnh nhân được điều trị hiệu quả trước khi xảy ra tổn thương gan hoặc não. Ghép gan được chỉ định cho viêm gan tối cấp, xơ gan giai đoạn cuối và những trường hợp được lựa chọn bị mắc bệnh thần kinh khó chữa. Những thành viên trong gia đình, đặc biệt anh chị em ruột cần được sàng lọc bằng định lượng ceruloplasmin huyết thanh, các xét nghiệm chức năng gan và khám mắt bằng đèn khe.

TẮC TĨNH MẠCH GAN

(Hội chứng Budd- Chiari)

Nghẽn tĩnh mạch gan có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau. Nhiều trường hợp đi kèm với bệnh tăng hồng cầu vô căn hoặc những bệnh tăng sinh tủy khác, có thể là tiềm lâm sàng. Tắc tĩnh mạch gan có thể đi kèm với mạng tĩnh mạch chủ, suy tim phải hoặc viêm ngoại tâm mạc co thắt, những khối u gây nghẽn tĩnh mạch gan, hemoglobin huyết kịch phát về đêm, hội chứng Behçet, chấn thương ổ bụng, sử dụng viên thuốc tránh thai, và có thai. Trong một số trường hợp, dễ bị huyết khối (như thiếu hụt protein C hoặc S, hoặc kháng thrombin, các kháng thể kháng phospholipid, chống đông-hoặc đột biến yếu tố V Leiden) có thể được xác định. Một số tác nhân độc tế bào và các alkaloid pyrrolizidin có thể gây bệnh tắc nghẽn tĩnh mạch gan (nghẽn tiểu tĩnh mạch tận) giống như hội chứng Budd- Chiari về mặt lâm sàng). Bệnh nghẽn tĩnh mạch, thường kèm với suy tim phổi và suy thận, là thường gặp ở những bệnh nhân đã trải qua ghép tủy xương, đặc biệt ở những người có tăng aminotransferase trước ghép gan hoặc sốt trong khi dùng liệu pháp khử oxy tế bào bằng cytophosphamid, azathioprin, carmustin, busulfan hoặc etoposid hoặc dùng liệu pháp khử oxy tế bào liều cao hoặc chiếu xạ tổng hợp liều cao.

Những biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm gan to đau, nhạy cảm đau; hoàng đảm; lách to; và cổ trướng. Khi bệnh tiến triển, giãn tĩnh mạch chảy máu và hôn mê gan có thể là rõ rệt. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh gan có thể cho thấy thùy đuôi nổi bật vì sự dẫn lưu tĩnh mạch của nó không bị nghẽn. Xét nghiệm sàng lọc được lựa chọn là siêu âm hai chiều Doppler với độ nhạy là 85% để phát hiện bằng chứng của huyết khối tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch chủ dưới. Chụp tĩnh mạch chủ có thể phác họa mạng tĩnh mạch chủ và tĩnh mạch gan bị nghẽn. Sinh thiết gan qua da thường cho thấy có sung huyết thùy giữa đặc trưng.

Cổ trướng được điều trị bằng hạn chế muối, dịch và dùng các thuốc lợi niệu. Cần tìm các nguyên nhân có thể điều trị được của hội chứng Budd-Chiari. Phát hiện và điều trị sớm rối loạn huyết học có thể tránh được nhu cầu phẫu thuật. Phẫu thuật giảm áp (nối tắt mạc treo tĩnh mạch chủ hoặc mạc treo hang) của gan bị sung huyết có thể là cần thiết để làm giảm sung huyết gan dai dẳng. Trong một số trường hợp có thể thực hiện nối tắt hệ cửa trong gan qua tĩnh mạch cảnh. Tạo hình mạch máu bằng bóng trong một số trường hợp với đặt lưới kim loại nội tĩnh mạch là thích hợp ở những bệnh nhân có mạng tĩnh mạch chủ dưới. Ghép gan được xem xét ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tế bào gan rõ rệt. Bệnh nhân thường cần dùng thuốc chống đông suốt đời và điều trị bệnh tăng sinh tủy xương ở dưới.

GAN TRONG SUY TIM

Sốc gan hoặc viêm gan thiếu máu cục bộ do giảm cấp tính cung lượng tim, ví dụ do nhồi máu cơ tim cấp hoặc loạn nhịp, thường gặp ở gan bị sung huyết. Hạ huyết áp có thể không có. Dấu hiệu xác nhận là có tăng nhanh và nổi bật của mức aminotransferase huyết thanh (thường > 5000 đơn vị/L); tăng nhanh ngay từ đầu mức lactat dehydrogenase huyết thanh cũng điển hình nhưng tăng phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh thường là nhẹ. Tỷ lệ tử vong do bệnh cơ bản là cao nhưng ở những bệnh nhân có thể hồi phục, mức aminotransferase trở lại bình thường nhanh chóng, thường trong vòng 1 tuần- ngược với viêm gan virus.

Ở những bệnh nhân gan bị sung huyết do suy tim phải, mức bilirubin huyết thanh có thể tăng, đôi khi cao tới 40mg/dL một phần do giảm oxy không khí thở vào của các tế bào gan quanh tĩnh mạch. Mức phosphatase kiềm huyết thanh là bình thường hoặc tăng nhẹ. Phản hồi gan tĩnh mạch cổ thường có và nếu hở van ba lá gan có thể đập. Cổ trướng, có thể là không có phù ngoại vi với độ chênh lệch albumin dịch cổ trướng và huyết thanh cao (>1) và thành phần protein > 2,5g/dl. Trong những trường hợp nặng, các dấu hiệu của bệnh não (phản ánh thiếu oxy mô não và gan) có thể xuất hiện.

TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA KHÔNG DO XƠ GAN

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan phải được xét đến trong chẩn đoán phân biệt lách to hoặc chảy máu đường tiêu hóa trên do giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Hội chứng này có thể do tắc tĩnh mạch cửa, tắc tĩnh mạch lách (biểu hiện như là giãn tĩnh mạch dạ dày không có giãn tĩnh mạch thực quản), bệnh sán máng, xơ hóa tĩnh mạch cửa trong gan không do xơ gan, hoặc rò tĩnh mạch cửa- động mạch. Ngoài lách to, những dấu hiệu thực thể là không rõ ràng. Các xét nghiệm gan thường là bình thường nhưng có thể có những dấu hiệu của tăng năng lách. Chụp mạch hệ cửa sẽ xác nhận, như khi sinh thiết bằng kim ở gan, nhất là bệnh sán máng và xơ hóa tĩnh mạch cửa trong gan không do xơ gan.

Nếu huyết khối tĩnh mạch lách là nguyên nhân thì cắt lách có hiệu quả. Trong những trường hợp khác, liệu pháp xơ hoặc thắt được dùng ngay từ đầu cho chảy máu do giãn tĩnh mạch và tạo nối tắt hệ cửa giải quyết được những sai sót của liệu pháp nội soi.

ÁP XE GAN

1.ÁP XE GAN DO AMÍP

Áp xe gan do amíp là bệnh phổ biến nhất ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Ở Mỹ, bệnh điển hình gặp ở những người trưởng thành trẻ gốc Tây Ban Nha. Biểu hiện là đau bụng phần tư trên bên phải, thường kèm theo sốt, đau ngực vùng màng phổi phải trung bình trong vòng 2 tuần. Lỵ kết hợp là hiếm gặp nhưng 20% bệnh nhân sẽ có giai đoạn ỉa chảy gần đây. Thường có tiền sử đi du lịch tới các vùng dịch địa phương.

Các biểu hiện lâm sàng

Khám thực thể phát hiện có sốt trong hầu hết các trường hợp, biểu hiện nhiễm độc ở các mức độ khác nhau, và gan có thể sờ thấy mềm với nhạy cảm đau như dùi đâm rõ rệt. Những bất thường ở đáy phổi phải và nhạy cảm đau khe liên sườn khu trú là thường có.

Các dấu hiệu cận lâm sàng thường bao gồm thiếu máu từ nhẹ đến vừa, tăng bạch cầu mức độ vừa phải với công thức bạch cầu chuyển trái và các xét nghiêm gan bất thường nhẹ. Các thử nghiệm huyết thanh học, thường gặp nhất là các xét nghiệm ngưng kết hồng cầu gián tiếp với *Entamoeba histolytica*, là dương tính trong 95% bệnh nhân nhưng có thể không chẩn đoán được dựa trên biểu hiện với tăng rõ rệt hiệu giá 3- 4 tuần sau.

Thường quan sát thấy nửa cơ hoành bên phải nhô cao lên trên chụp phim X quang ngực. Siêu âm, CT scan hoặc MRI là có giá trị trong xác định vị trí và số lượng áp xe. Hầu hết áp xe là ở thùy phải.

Điều trị

Metronidazol 750mg x 3 lần/ngày, uống trong 5- 10 ngày là thuốc được lựa chọn. Đôi khi, cần dùng tới liệu trình này lần thứ hai. Ở bệnh nhân nhiễm độc cấp tính, chọc hút bằng kim qua da làm giảm áp ổ áp xe sẽ làm dịu ngay lập tức và cho phép phát hiện amíp trên 50% các trường hợp; nếu bệnh nhân không có biểu hiện nhiễm độc cấp, chọc hút là không cần thiết. Sau khi hết liệu trình điều trị amíp, bệnh nhân cần dùng iodoquinol 650 mg x 3 lần/ngày, sau bữa ăn, dùng trong 20 ngày (với người lớn), để tiêu diệt giai đoạn nang ruột của nhiễm amíp.

Sốt thường giảm nhanh khi bắt đầu điều trị. Khiếm khuyết ở gan có thể tồn tại dai dẳng trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trong suốt 6 tháng.

Các biến chứng bao gồm vỡ ổ áp xe qua da vào khoang phúc mạc, khoang màng phổi, phổi hoặc màng ngoài tim với tỷ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán. Hiếm gặp hơn là hình thành nghẽn mạch ở xa.

2. ÁP XE SINH MỦ

Gan có thể bị vi khuẩn xâm nhập qua (1) tĩnh mạch cửa (viêm tĩnh mạch cửa); (2) ống mật chủ (viêm ống mật lên); (3) động mạch gan, thứ phát do nhiễm khuẩn huyết; (4) sự lan rộng trực tiếp từ tiến trình nhiễm trùng; (5) vi khuẩn xâm nhập qua thành bụng bị chấn thương.

Viêm ống mật từ dưới lên do tắc mật do sỏi, chít hẹp hoặc u, là những nguyên nhân phổ biến nhất có thể xác định của áp xe gan ở Mỹ. Khoảng 10% các trường hợp áp xe gan là thứ phát do viêm ruột thừa hoặc viêm túi thừa. Từ 10- 40% áp xe không xác định được nguyên nhân và được phân loại như căn nguyên ẩn. Chủng vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất là: *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Enterobacter aerogenes*, và nhiều loài kỵ khí khác. Nhiễm candida ở gan gặp ở những bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch và những bệnh nhân có bệnh máu ác tính.

Các biểu hiện của lâm sàng

Biểu hiện thường là âm thầm. Sốt hầu như luôn có và có thể xảy ra trước các triệu chứng hoặc dấu hiệu khác. Đau có thể là triệu chứng nổi bật và khu trú ở hạ sườn phải hoặc thượng vị. Hoàng đảm, nhạy cảm đau ở bụng trên bên phải và sốt dao động hoặc không dao động là các dấu hiệu thực thể chủ yếu.

Xét nghiệm thường có tăng bạch cầu với công thức bạch cầu chuyển trái. Các xét nghiệm chức năng gan bất thường không đặc hiệu. Chụp X quang ngực thường cho thấy sự nhô lên của cơ hoành nếu áp xe ở bên phải. Siêu âm, CT scan hoặc MRI có thể chỉ ra những khiếm khuyết trong gan. Trên MRI, những dấu hiệu đặc trưng bao gồm tăng tín hiệu trên các hình ảnh T_2 và tăng viền ngoại vi. Nhiễm candida ở gan thường gặp trong bệnh candida hệ thống và hình ảnh đặc trưng trên CT scan là đa hồng tâm nhưng các xét nghiệm hình ảnh có thể âm tính ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính.

Điều trị

Điều trị nên gồm các kháng sinh (cephalosporin thế hệ ba và metronidazol), là thuốc có hiệu quả kháng các vi sinh vật dạng coli và kỵ khí. Nếu áp xe có đường kính ≥5cm hoặc không đáp ứng nhanh với liệu pháp kháng sinh thì nên tiến hành dẫn lưu bằng phẫu thuật hoặc catheter. Tỷ lệ tử vong vẫn còn đáng kể (10- 25%) và cao nhất ở những bệnh nhân có bệnh ác tính đường mật hoặc rối loạn hoạt động đa cơ quan nặng. Nhiễm candida gan thường đáp ứng với amphotericin B đường tĩnh mạch (tổng liều 2- 9g). Những áp xe do nấm kèm theo tỷ lệ tử vong cao tới 50% và được điều trị bằng amphotericin B đường tĩnh mạch và dẫn lưu.

CÁC KHỐI U GAN

1. CARCINOMA TẾ BÀO GAN

Những khối u ác tính của gan phát sinh từ những tế bào nhu mô gọi là carcinoma tế bào gan; những khối u ác tính có nguồn gốc từ các tế bào ống mật gọi là carcinoma ống mật.

Carcinoma tế bào gan nhìn chung kèm theo xơ gan và đặc biệt là viêm gan B hoặc C. Ở châu Phi và hầu hết châu Á, viêm gan B là yếu tố bệnh nguyên chính, trong khi ở các nước phương Tây và Nhật Bản thì viêm gan C và xơ gan do rượu lại là những nguyên nhân phổ biến nhất. Những tình trạng kết hợp khác bao gồm nhiễm sắc tố sắt mô, nhiễm aflatoxin (kèm với đột biến của gen *P53*), thiếu hụt men α_1- antiprotease (α_1- antitrypsin), và nhiễm tyrosin huyết. Biến thể lá xơ (fibrolamellar) của carcinoma tế bào gan gặp ở phụ nữ trẻ và được đặc trưng bằng bệnh cảnh mô học, không có các yếu tố nguy cơ, và diễn biến bệnh không đau.

Về mặt mô học, carcinoma tế bào gan được hình thành từ các dây hoặc dải tế bào đại khái giống nhu mô gan. Những mạch máu như tĩnh mạch cửa hoặc gan thường bị ảnh hưởng do khối u.

Sự hiện hữu của carcinoma tế bào gan có thể không còn nghi ngờ cho đến khi có sự xấu đi của tình trạng bệnh gặp ở bệnh nhân xơ gan đã ổn định trước đó. Suy mòn, yếu, và sụt cân là các triệu chứng đi kèm. Sự xuất hiện đột ngột của cổ trướng có thể có máu gợi ý huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc gan do khối u hoặc chảy máu từ khối u hoại tử.

Khám thực thể có thể cho thấy gan to mềm, đôi khi có thể sờ thấy khối u. Ở châu Phi, những bệnh nhân trẻ điển hình có khối u ở bụng to nhanh. Nghe có thể phát hiện tiếng động trên khối u hoặc xương sườn khi khối u lan rộng đến bề mặt của gan.

Các xét nghiệm cận lâm sàng có thể thấy tăng bạch cầu, ngược với giảm bạch cầu thường gặp ở những bệnh nhân xơ gan. Hematocrit có thể bình thường hoặc tăng, bởi vì khối u tạo ra erythropoietin. Tăng đột ngột và dai dẳng phosphatase kiềm trong huyết thanh của bệnh nhân trước đó đã ổn định là dấu hiệu thường gặp. Kháng nguyên bề mặt viêm gan B thường có ở những trường hợp tử vong ở vùng dịch địa phương, còn ở Mỹ kháng HCV lại có ở tới 40% các trường hợp. Mức alpha fetoprotein tăng ở 60% các bệnh nhân carcinoma tế bào gan. Xét nghiệm tế bào học của dịch cổ trướng hiếm khi thấy những tế bào ác tính.

Những biểu hiện của chụp động mạch là đặc trưng, phát hiện khối u "đỏ" phản ánh bản chất giàu mạch máu của khối u. Chụp cắt lớp vi tính có hoặc không có thuốc cản quang hoặc MRI xác định vị trí và mức độ giàu mạch máu của khối u. Cần sinh thiết gan để xác định chẩn đoán. Sự phân giai đoạn trong hệ phân loại TNM bao gồm : TO- không có bằng chứng của khối u nguyên phát; T1- khối đơn độc ≤ 2cm; T2- khối u đơn độc ≤ 2cm với sự xâm lấn mạch máu hoặc >2 cm không có xâm lấn mạch máu hoặc ≤ 2cm và có nhiều ở một thùy; T3- khối u đơn độc > 2cm với sự xâm lấn mạch máu, hoặc < 2cm và đa khối u ở một thùy với bất kỳ khối u nào > 2cm có kèm theo hoặc không xâm lấn mạch máu; và T4- đa khối u ở nhiều hơn một thùy hoặc liên quan đến nhánh chính của tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan.

Những nỗ lực cắt bỏ bằng phẫu thuật thường thất bại nếu có xơ gan đồng phát và nếu khối u đa ổ. Phẫu thuật cắt bỏ carcinoma tế bào gan đơn độc có thể có hiệu quả nếu chức năng gan bình thường. Tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm lên tới 56% ở những bệnh nhân bị bệnh khu trú có thể cắt bỏ (T1, T2, T3, một số trường hợp T4; NO; MO) nhưng thực sự lại bằng không cho những

bệnh nhân bị bệnh quá phát hoặc khu trú nhưng không thể cắt bỏ. Ghép gan có thể là thích hợp cho những khối u nhỏ không thể cắt bỏ ở bệnh nhân có xơ gan tiến triển với tỷ lệ sống sót sau 5 năm lên tới 75%. Hóa trị liệu không cho thấy có thể kéo dài được thời gian sống; nhưng hóa trị liệu gây nghẽn mạch qua động mạch gan có thể là điều trị tạm thời. Tiêm vào những khối u nhỏ (<3 cm) bằng ethanol tuyệt đối có thể kéo dài thời gian sống và là cách điều trị thay thế hợp lý cho phẫu thuật cắt bỏ ở một số bệnh nhân.

Theo dõi sự phát triển của carcinoma tế bào gan nên được xem xét và tiến hành ở những vùng dịch HBV với xét nghiệm alpha- fetoprotein và siêu âm đều đặn (mỗi 6 tháng). Ở Mỹ thử nghiệm với sự giám sát là lẻ tẻ và lợi ích không chắc chắn.

2. NHỮNG KHỐI U GAN LÀNH TÍNH

Hai loại khối u lành tính đặc biệt với các biểu hiện lâm sàng, X quang, và mô học đặc trưng đã được mô tả ở phụ nữ dùng các viên thuốc tránh thai đường uống. *Tăng sản dạng nốt khu trú* gặp ở tất cả các lứa tuổi, nhưng có mối liên quan đáng ngờ đến các viên thuốc tránh thai đường uống.Bệnh thường không có triệu chứng và tăng mạch máu trên CT scan hoặc MRI. Về mặt vi thể, tăng sản nốt khu trú bao gồm các đơn vị tăng sản của tế bào gan được đặt ở giữa các vệ tinh", sẹo chứa ống mật tăng sinh. *Adenoma tế bào gan* thường gặp nhất ở lứa tuổi 30- 40; biểu hiện lâm sàng thường là đau bụng cấp do hoại tử khối u với xuất huyết. Khối u ít mạch máu và cho thấy là thiếu hụt lạnh trên CT scan gan. Về mặt đại thể, mặt cắt không rõ cấu trúc. Về mặt vi thể, adenoma tế bào gan bao gồm những dải tế bào gan không có tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch trung tâm. Dấu hiệu thực thể duy nhất trong tăng sản nốt khu trú hoặc adenoma tế bào gan là khối u ổ bụng có thể sờ thấy ở một số trường hợp. Chức năng gan bình thường.

Điều trị tăng sản nốt khu trú là cắt bỏ chỉ ở bệnh nhân có triệu chứng và thường có tiên lượng tốt. Adenoma tế bào gan thường dẫn đến hoại tử và vỡ, phương pháp cắt bỏ được khuyến khích thậm chí ở những bệnh nhân không có triệu chứng. Trong một số trường hợp được lựa chọn, cắt qua nội soi có thể là dễ dàng. Sự thoái lui của những khối u gan lành tính có thể xảy ra sau khi ngừng các viên uống tránh thai.

Khối u lành tính thường gặp nhất của gan là *u mạch máu hang*, thường được phát hiện tình cờ trên siêu âm hoặc CT scan. Tổn thương này phải được phân biệt với những tổn thương chiếm chỗ trong gan khác, và thường

phân biệt bằng MRI. Sinh thiết kim mảnh có thể là cần thiết để phân biệt những tổn thương này mà không làm tăng nguy cơ chảy máu. U mạch máu hang hiếm khi cần điều trị.

BỆNH CỦA ỐNG MẬT

BỆNH SỎI MẬT

Sỏi mật thường gặp hơn ở phụ nữ so với nam giới với tỷ lệ mới mắc tăng lên ở cả hai giới và tất cả các chủng tộc theo tuổi. Ở Mỹ, trên 10% nam giới và 20% phụ nữ bị sỏi mật ở tuổi 65; tổng số trên 20 triệu người. Mặc dù sỏi mật ít gặp hơn ở người da đen nhưng sỏi mật do huyết tán gặp ở trên 1/3 những bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu liềm. Người gốc Mỹ ở cả miền Nam và Bắc bán cầu có tỷ lệ cao bị sỏi mật cholesterol, có lẽ là vì thiên hướng di truyền. Khoảng 75% phụ nữ Pima trên 25 tuổi bị sỏi mật. Yếu tố béo phì là yếu tố nguy cơ của sỏi mật, đặc biệt ở phụ nữ và giảm cân nhanh đặc biệt ở những người béo phì làm tăng nguy cơ hình thành sỏi có triệu chứng. Tỷ lệ mới mắc của sỏi cũng cao ở những người bị bệnh Crohn, khoảng 1/3 số người bị tổn thương do viêm ruột cuối bị sỏi mật do rối loạn sự tiêu tan muối mật dẫn đến giảm độ hòa tan của mật. Tỷ lệ mới mắc sỏi mật cũng tăng ở những bệnh nhân bị đái tháo đường và ở những người bị xơ gan. Có thai cũng làm tăng nguy cơ sỏi túi mật và bệnh túi mật có triệu chứng.

Bệnh sinh của sỏi túi mật

Sỏi mật được xếp loại theo thành phần hóa học như sỏi có chứa chủ yếu cholesterol và chứa chủ yếu calci bilirubinat. Loại sau ít hơn 20% sỏi ở châu Âu hoặc Mỹ nhưng chiếm 30- 40% sỏi ở Nhật Bản.

Ba thành phần chiếm 80- 95% tổng toàn bộ chất rắn tan trong mật là muối mật liên hợp, lecithin và cholesterol. Cholesrol là sterol trung tính và lecithin là phospholipid; cả hai hầu như hoàn toàn không tan trong nước. Tuy nhiên, muối mật dạng kết hợp với lecithin có thể hình thành khối tập hợp (và những micel) đa phân tử hoặc những túi hòa tan cholesterol trong dung dịch nước. Sự thúc đẩy các tinh thể nhỏ có thể xảy ra bởi vì tăng tiết mật của cholesterol, khiếm khuyết hình thành các túi, quá nhiều các yếu tố thúc đẩy sự cấu tạo nhân của các tinh thể cholosterol (hoặc thiếu hụt các yếu tố chống tạo nhân), hoặc chậm làm rỗng túi mật.

Biểu hiện (bảng 3-6)

Sỏi mật thường không có triệu chứng và được phát hiện một cách tình cờ trong quá trình chụp X quang thông thường, phẫu thuật, hoặc khám nghiệm tử thi. Nhìn chung không cần cắt túi mật để dự phòng ở người không có triệu chứng. Cuối cùng, các triệu chứng (đau bụng mật) gặp ở 10- 25% bệnh nhân trong 10 năm. Sỏi mật có triệu chứng thường có khó chịu hoặc đau ở phần tư bụng trên đặc trưng (cơn đau sỏi mật). Những nguồn gốc khác của các triệu chứng cũng nên được xét đến. Điều trị thường được chỉ định cho sỏi mật có triệu chứng.

Bảng 3-6. Các bệnh của đường mật

	Biểu hiện lâm sàng	Dấu hiệu cận lâm sàng	Chẩn đoán	Điều trị
Sỏi mật	Không triệu chứng	Bình thường	Siêu âm	Không
Sỏi mật	Cơn đau sỏi mật	Bình thường	Siêu âm	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Ứ đọng cholesterol ở túi mật	Thường không có triệu chứng	Bình thường	Chụp Xquang túi mật cản quang đường uống (polyp và sỏi túi mật)	Không
Bệnh u tuyến cơ	Có thể gây cơn đau sỏi mật	Bình thường	Chụp X quang túi mật cản quang đường uống	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng nếu có triệu chứng
Túi mật "hoá sứ"	Thường không có triệu chứng, có nguy cơ cao bị ung thư túi mật	Bình thường	Chụp X quang hoặc CT	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Viêm túi mật cấp tính	Đau bụng vùng thượng vị hoặc phần tư trên bên phải, buồn nôn, nôn, sốt, dấu hiệu Murphy	Tăng bạch cầu	Siêu âm (sỏi, thànhtúi mật dầy, ứ dịch quanh túi mật), scan acid iminodiacetic (không quan sát thấy túi mật)	Kháng sinh, cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Viêm túi mật mạn tính	Cơn đau sỏi mật, đau liên tục vùng thượng vị hoặc phần tư trênbên phải, buồn nôn	Bình thường	Siêu âm (sỏi), chụp X quang túi mật cản quang đường uống (túi mật mất chức năng)	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Bệnh sỏi ống mật chủ	Không triệu chứng hoặc cơn đau sỏi mật, hoàng đảm, sốt, viêm tụy do sỏi mật	Các xét nghiệm chức năng gan thấy ứ mật; tăng bạch cầu và cấy máu dương tính trong viêm đường mật; tăng men amylase và lipase trong viêm tụy	Siêu âm (đường mật giãn), chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi	Cắt cơ thắt qua nội soi và lấy sỏi; dùng kháng sinh trong viêm đường mật

Điều trị

Cắt túi mật qua soi ổ bụng đã trở thành cách điều trị được lựa chọn cho bệnh túi mật có triệu chứng. Chấn thương thành bụng là nhẹ nên có thể cho bệnh nhân về nhà trong 2 ngày sau khi làm thủ thuật và trở lại công việc trong vòng 7 ngày (thay cho nhiều tuần ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt túi mật hở chuẩn mực). Thủ thuật này có thể thích hợp với hầu hết bệnh nhân, bao gồm cả những bệnh nhân bị viêm túi mật cấp. Nếu có những vấn đề bất thường xảy ra thì có thể chuyển sang phẫu thuật cắt túi mật mở thường qui. Tổn thương ống mật gặp ở 0,1% những trường hợp ngay cả khi do phẫu thuật viên có kinh nghiệm thực hiện. Sự tồn tại dai dẳng các triệu chứng sau cắt bỏ túi mật (hội chứng sau cắt bỏ túi mật) chỉ ra rằng có chẩn đoán nhầm, rối loạn chức năng ruột, sai sót về mặt kỹ thuật, sỏi ống mật chủ tái phát hoặc còn sót, co thắt cơ Oddi (xem dưới).

Các acid cheno- và ursodeoxycholic là những muối mật được dùng đường uống tới 2 năm làm tan một số sỏi mật và có thể được xem xét ở những bệnh nhân từ chối phẫu thuật cắt túi mật qua nội soi ổ bụng. Liều 7mg/kg/ngày hoặc 8- 13mg/kg acid ursodeoxycholic theo những liều nhỏ hàng ngày. Thuốc có hiệu quả nhất ở những bệnh nhân túi mật còn chức năng được xác định bằng quan sát túi mật qua chụp túi mật đường uống (không thấy ở trên 15% bệnh nhân sỏi túi mật) và nhiều sỏi nhỏ lơ lửng. Ở một nửa số bệnh nhân, sỏi túi mật tái phát trong 5 năm sau khi ngừng điều trị.

Thủ thuật nghiền sỏi kết hợp với liệu pháp muối mật đối với những sỏi cản quang có đường kính < 20mm trước đây là thích hợp nhưng hiện không còn được sử dụng nữa ở Mỹ.

VIÊM TÚI MẬT CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau dữ dội, liên tục và nhạy cảm đau ở vùng hạ sườn phải hoặc thượng vị.
- Buồn nôn và nôn
- Sốt và tăng bạch cầu

Nhận định chung

Viêm túi mật kèm theo sỏi ở trên 90% các trường hợp. Viêm túi mật xảy ra khi sỏi tác động mạnh vào ống túi mật và quá trình viêm phát triển sau tắc nghẽn. Viêm túi mật không có sỏi nên được xem xét khi có sốt hoặc đau

bụng phần tư trên không giải thích được trong 2- 4 tuần sau phẫu thuật lớn hoặc ở những bệnh nhân ốm nguy kịch không dùng thuốc đường uống trong thời gian dài. Chủ yếu như là hậu quả của những thay đổi thiếu máu cục bộ thứ phát do sự căng giãn, hoại thư có thể xảy ra dẫn đến thủng. Mặc dù có thể bị viêm phúc mạc lan tỏa, nhưng sự rò rỉ thường khu trú và hình thành khoang áp xe ranh giới rõ. Viêm túi mật cấp do các tác nhân gây nhiễm trùng (như cytomegalovirus, nhiễm cryptosporidium hoặc microsporidium) có thể gặp ở những bệnh nhân AIDS.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cơn cấp thường được thúc đẩy bởi một bữa ăn quá no hoặc quá nhiều chất béo và được đặc trưng bằng sự xuất hiện tương đối đột ngột của đau bụng liên tục và dữ dội, khu trú ở vùng thượng vị hoặc hạ sườn phải; ở những trường hợp không có biến chứng đau có thể giảm từ từ sau 12- 18 giờ. Nôn có thể gặp ở khoảng 75% bệnh nhân và ở một nửa các trường hợp có thể giảm triệu chứng với các mức độ khác nhau. Nhạy cảm đau phần tư bụng trên bên phải hầu như luôn có và thường kèm theo đau cơ phản ứng và hồi ứng. Túi mật có thể sờ thấy ở trong khoảng 15% các trường hợp. Hoàng đảm gặp trong khoảng 25% các trường hợp và có khi tồn tại dai dẳng hoặc nặng gợi ý sỏi ống mật chủ. Sốt là thường có.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu thường tăng (12000- 15000/μl). Bilirubin huyết thanh toàn phần 1- 40 mg/dl có thể gặp ngay cả khi không có tắc nghẽn ống mật chủ. Aminotransferase và phosphatase kiềm huyết thanh thường tăng, aminotransferase cao tới 300 đơn vị/ ml, thậm chí cao hơn khi kèm theo viêm đường mật trên. Amylase huyết thanh cũng có thể tăng vừa phải.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim ổ bụng không chuẩn bị có thể cho thấy có sỏi cản quang ở 15% các trường hợp. Chụp gan mật ^{99m}Tc (dùng acid iminodiacetic), cũng như scan HIDA, được dùng để phát hiện ống túi mật bị tắc nghẽn, đây là nguyên nhân gây viêm túi mật cấp ở hầu hết bệnh nhân. Thử nghiệm này có thể đáng tin cậy nếu bilirubin < 5 mg/dl với độ nhậy 98% và độ đặc hiệu 81% cho viêm túi mật cấp. Siêu âm ổ bụng ở phần tư trên phải có thể cho thấy sỏi nhưng không đặc hiệu cho viêm túi mật cấp (độ nhạy 67%, độ đặc hiệu 82%).

Chẩn đoán phân biệt

Những bệnh thường nhầm với viêm túi mật cấp là loét tiêu hóa gây thủng, niêm tụy cấp, viêm ruột thừa khi ruột thừa nằm cao, carcinoma đại tràng gây thủng, hoặc túi thừa ở góc gan, áp xe gan, viêm gan, và viêm phổi có viêm màng phổi phải. Khu trú rõ rệt của đau và nhạy cảm đau ở hạ sườn phải với lan quanh vùng dưới nang gợi ý mạnh mẽ tới chẩn đoán viêm túi mật cấp. Viêm túi mật không có sỏi thì cần nghi ngờ tới viêm nút đa động mạch ảnh hưởng đến động mạch túi mật (hiếm gặp).

Các biến chứng

A. Hoại thư túi mật

Sự liên tục và tăng dần của đau, nhạy cảm đau ở phần tư bụng trên bên phải, đau cơ phản ứng, sốt và tăng bạch cầu sau 24- 48 giờ gợi ý tới quá trình viêm nặng và có thể là hoại thư túi mật. Hoại thư đôi khi có thể xảy ra mà không có dấu hiệu rõ ràng ở người béo phì, đái tháo đường, nhiều tuổi, hoặc bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.

B. Viêm đường mật

Viêm đường mật kinh điển biểu hiện bằng tam chứng Charcot, đó là sốt và ớn lạnh, đau phần tư bụng trên bên phải, và hoàng đảm. Mặc dù 95% bệnh nhân có bệnh cảnh này sẽ có sỏi ống mật chủ, nhưng chỉ một số ít bệnh nhân bị viêm túi mật cấp có sỏi ống mật chủ là biểu hiện theo cách này.

C. Viêm túi mật mạn tính và các biến chứng khác

Viêm túi mật mạn tính do những giai đoạn viêm túi mật cấp tính lặp lại hoặc sự kích thích mạn tính của thành túi mật do sỏi và được đặc trưng về mặt mô bệnh học bằng các mức độ đa dạng của viêm túi mật mạn tính. Sỏi là thường có. Ở khoảng 4- 5% các trường hợp, lông nhung của túi mật phì đại dạng polip do sự lắng đọng của cholesterol có thể được quan sát bằng mắt thường ("túi mật dạng quả dâu", chứng đọng cholesterol). Trong những trường hợp khác, sự tăng sản dạng adenoma của toàn bộ hoặc một phần thành túi mật có thể rõ ràng, tạo ra hình ảnh của u cơ (giả u). Tràn dịch túi mật xảy ra khi viêm túi mật cấp giảm, nhưng tắc nghẽn ống túi mật tồn tại sẽ gây sự căng giãn của túi mật với dịch dạng nhầy trong. Đôi khi, sỏi ở cổ túi mật có thể ép vào ống mật gây hoàng đảm (hội chứng Mirizzi).

Sỏi túi mật với viêm túi mật mạn tính có thể đi kèm với sự trầm trọng cấp tính của viêm túi mật, sỏi ống mật chủ, rò vào ruột, viêm tụy, và hiếm hơn là carcinoma túi mật. Túi mật bị vôi hóa (sứ) có sự kết hợp cao với carcinoma túi mật và được chỉ định để cắt túi mật.

Điều trị

Viêm túi mật cấp tính sẽ giảm đi bằng chế độ điều trị bảo tồn (không ăn bằng đường miệng, dinh dưỡng đường tĩnh mạch, thuốc giảm đau và các kháng sinh). Meperidin có thể là thích hợp hơn morphin để giảm đau bởi vì ít gây co thắt cơ vòng Oddi. Do có nguy cơ tái phát cao (tới 10% trong 1 tháng và 30% trong 1 năm) nên cắt túi mật nhìn chung được thực hiện trong 2- 3 ngày sau khi nhập viện. Nếu điều trị không phẫu thuật được lựa chọn, bệnh nhân (nhất là bệnh nhân béo phì hoặc nhiều tuổi) cần được theo dõi một cách cẩn thận các triệu chứng tái diễn, bằng chứng của hoại thư túi mật, hoặc viêm đường mật. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, thì việc sinh thiết túi mật dưới sự hướng dẫn của siêu âm (cắt túi mật qua da) có thể được hoãn lại hoặc thậm chí tránh nhu cầu phẫu thuật. Cắt bỏ túi mật là bắt buộc khi có bằng chứng của hoại thư hoặc thủng.

Điều trị phẫu thuật viêm túi mật mạn tính là giống như với viêm túi mật cấp tính. Nếu được chỉ định, có thể tiến hành chụp túi mật trong khi cắt túi mật qua nội soi ổ bụng. Sỏi ống mật chủ cũng có thể được loại trừ bằng ERCP trước hoặc sau phẫu thuật.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong chung của cắt túi mật là dưới 1% nhưng phẫu thuật ống gan mật là thủ thuật nặng nề hơn ở người cao tuổi, và ở nhóm này tỷ lệ tử vong là 5- 10%. Thủ thuật thành công ở những bệnh nhân được lựa chọn và nhìn chung sau đó là khỏi hoàn toàn các triệu chứng.

CÁC HỘI CHỨNG ỐNG TÚI MẬT

Trước phẫu thuật cắt túi mật

Ở nhóm nhỏ bệnh nhân (hầu như là nữ giới) đau bụng phần tư trên bên phải thường xảy ra sau bữa ăn và chụp X quang thông thường đường tiêu hóa trên, túi mật (bao gồm cả chụp đường mật) là không rõ ràng. Tuy nhiên,

sử dụng cholecystokinin (CCK) như là chất kích thích túi mật thì sự co bóp và bài xuất của túi mật không diễn ra, thường xảy ra trong 3- 5 phút sau khi tiêm hormon. Thay vào đó túi mật giãn giống hình quả bóng gôn và đau kiểu sỏi mật được tái hiện lại. Ở thời điểm cắt bỏ túi mật, túi mật thường to và không thể làm rỗng được qua ép bằng tay. Quan sát mô học và giải phẫu học của mẫu cắt bỏ cho thấy có tắc nghẽn của ống túi mật bởi vì hẹp do xơ hóa hoặc dính và xoắn vặn. Những xem xét chẩn đoán bổ sung là co thắt bóng Vater và loạn vận động đường mật (xem dưới).

Sau phẫu thuật cắt túi mật

Sau cắt bỏ túi mật, một số bệnh nhân phàn nàn là các triệu chứng vẫn tiếp tục như đau phần tư bụng trên bên phải, đầy hơi, và không dung nạp thức ăn mỡ. Sự tồn tại của các triệu chứng trong nhóm bệnh nhân này gợi ý tới khả năng chẩn đoán sai trước phẫu thuật cắt túi mật như viêm thực quản, viêm tụy, bệnh rễ thần kinh hoặc bệnh ruột cơ năng. Điều quan trọng là phải loại trừ khả năng sỏi túi mật hoặc chít hẹp ống mật chủ như là nguyên nhân của các triệu chứng tồn tại dai dẳng trong giai đoạn hậu phẫu. Đau đi kèm với giãn phần ống túi mật còn lại, hình thành u thần kinh ở thành ống mật, u hạt hoặc co thắt ống mật chủ do ống túi mật dài. Biểu hiện lâm sàng là đau bụng, ớn lạnh, sốt hoặc hoàng đảm sẽ gợi ý tới bệnh đường mật. Đau bụng sỏi mật kèm theo tăng của các xét nghiệm chức năng gan hoặc amylase gợi ý tới khả năng co thắt bóng Vater. Siêu âm, nội soi ổ bụng hoặc chụp đường mật ngược dòng có thể là cần thiết để xác định hoặc loại trừ bệnh đường mật. Đo áp lực mật trong ERCP có thể được dùng để đánh giá tăng áp lực của cơ thắt Oddi, điển hình của rối loạn hoạt động cơ thắt. Cắt cơ thắt qua nội soi hoặc phẫu thuật tạo hình cơ thắt với việc thám sát ống mật chủ tìm sỏi hoặc cắt bỏ phần còn lại của ống túi mật là cần thiết.

BỆNH SỎI ỐNG MẬT CHỦ VÀ VIÊM ĐƯỜNG MẬT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thường có tiền sử cơn quặn gan hoặc hoàng đảm
- Khởi phát đột ngột của đau bụng phần tư trên bên phải hoặc vùng thượng vị, có thể lan tới xương bả vai hoặc vai.

- Đôi khi bệnh nhân có hoàng đảm mà không đau.
- Buồn nôn và nôn.
- Sốt, sau đó có thể giảm nhiệt độ và sốc gram âm, hoàng đảm và tăng bạch cầu.
- Chụp phim ổ bụng có thể phát hiện sỏi mật.

Nhận định chung

Khoảng 15% bệnh nhân bị sỏi mật có sỏi ống mật chủ. Tỷ lệ phần trăm tăng lên theo tuổi và thường người nhiều tuổi bị sỏi mật có tỷ lệ tử vong cao tới 50%. Sỏi ống mật chủ thường có nguồn gốc ở túi mật nhưng cũng có thể hình thành một cách tự nhiên ở ống mật chủ sau cắt túi mật. Sỏi thường là "yên lặng" không gây ra triệu chứng trừ khi có tắc nghẽn.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Có thể có tiền sử gợi ý của cơn đau quặn gan hoặc tiền hoàng đảm. Cơn đau quặn gan do sự tăng nhanh áp lực ống mật chủ do tắc nghẽn dòng mật. Những biểu hiện thêm vào gợi ý có sỏi ống mật chủ là: (1) những cơn đau bụng tái phát thường xuyên ở phần tư trên bên phải dữ dội và kéo dài hàng giờ; (2) ớn lạnh và sốt đi kèm với đau bụng dữ dội; và (3) có tiền sử hoàng đảm kèm theo những thời kỳ đau bụng. Sự kết hợp của đau, sốt (ớn lạnh) và hoàng đảm là **tam chứng Charcot** và biểu thị bệnh cảnh kinh điển của viêm đường mật. Biểu hiện của thay đổi cảm giác, ngủ lịm, và sốt nhiễm khuẩn bao hàm viêm mủ đường mật cấp kèm theo mủ trong ống mật bị tắc nghẽn và sẽ biểu thị trên nội soi hoặc phẫu thuật cấp cứu.

Gan to có thể có trong tắc nghẽn đường mật do sỏi, nhạy cảm đau thường gặp ở hạ sườn phải và vùng thượng vị.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có bilirubin niệu và tăng bilirubin huyết thanh nếu ống mật chủ bị tắc nghẽn; mức độ thường dao động. Tăng phosphatase kiềm huyết thanh đặc biệt gợi ý tới hoàng đảm có tắc nghẽn. Tăng amylase huyết thanh không phải là hiếm bởi vì có viêm tụy thứ phát. Đôi khi, tắc nghẽn cấp tính của ống mật gây tăng đột ngột nhất thời mức aminotransferase huyết thanh (>1000 đơn vị/L). Sự kéo dài của thời gian prothrombin xảy ra khi có sự gián

đoạn kéo dài của dòng mật tới ruột non. Khi tắc nghẽn ngoài gan tồn tại trên một vài tuần, thì sự phân biệt tắc nghẽn với bệnh gan ứ mật mạn tính trở nên khó khăn hơn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm, CT scan và ghi hình phóng xạ nhân có thể chỉ ra đường mật giãn và giảm lưu thông mật. Cả siêu âm qua nội soi và chụp đường mật cộng hưởng từ được cho là chính xác trong việc phát hiện sỏi ống mật chủ. Chụp đường mật qua da hoặc chụp tụy - đường mật ngược dòng qua nội soi (ERCP) cho hình ảnh trực tiếp và chính xác để xác định nguyên nhân, vị trí và sự lan rộng của tắc nghẽn. Nếu tắc nghẽn được cho là do sỏi thì ERCP là kỹ thuật được lựa chọn bởi vì nó cho phép cắt nhú hoặc làm giãn (nong bằng bóng) bóng Vater cùng lấy sỏi hoặc đặt lưới (stent).

Chẩn đoán phân biệt

Nguyên nhân phổ biến nhất của hoàng đảm tắc nghẽn là sỏi ống mật chủ; sau đó là carcinoma của tụy, bóng Vater hoặc ống mật chủ. Sự chèn ép từ bên ngoài ống mật chủ có thể do carcinoma di căn (thường từ ống tiêu hóa hoặc vú) làm tổn thương các hạch bạch huyết ở gan- cửa hoặc hiếm hơn là từ túi thừa tá tràng. Ung thư túi mật lan vào ống mật chủ thường biểu hiện như hoàng đảm tắc nghẽn. Các bệnh gan ứ mật mạn tính (xơ gan mật tiên phát, viêm đường mật xơ hóa, do dùng thuốc) phải được xem xét. Hoàng đảm do tế bào gan có thể được phân biệt bằng tiền sử, các biểu hiện lâm sàng, và các xét nghiệm chức năng gan, nhưng đôi khi cần làm sinh thiết gan.

Các biến chứng

A. Xơ gan mật

Tắc nghẽn ống mật chủ trên 30 ngày sẽ dẫn đến tổn thương gan gây xơ gan. Suy gan với tăng áp lực tĩnh mạch cửa xảy ra ở những trường hợp không được điều trị.

B. Giảm prothrombin huyết

Những bệnh nhân bị hoàng đảm do tắc nghẽn hoặc bệnh gan có thể bị chảy máu quá mức do thời gian prothrombin kéo dài. Ngược với rối loạn chức năng tế bào gan, giảm prothrombin huyết do hoàng đảm tắc nghẽn sẽ đáp ứng với việc dùng 10 mg vitamin K đường tiêm hoặc uống vitamin K tan trong nước (phytonadion 5mg) trong 24- 36 giờ.

Điều trị

Sỏi ống mật chủ ở bệnh nhân bị sỏi mật thường được điều trị bằng cắt bóng nội soi sau cắt túi mật qua soi ổ bụng. Trong một số trường hợp, viêm ống mật chủ phát hiện qua cắt túi mật nội soi ổ bụng có thể được xử trí qua cắt nội soi ổ bụng hoặc nếu cần chuyển sang phẫu thuật mở (xem dưới) hoặc cắt cơ thắt nội soi sau phẫu thuật. Ở những bệnh nhân sau cắt bỏ túi mật có sỏi ống mật chủ thì cắt bóng Vater qua nội soi với loại bỏ sỏi là phương pháp thích hợp hơn phẫu thuật qua ổ bụng. Nghiền sỏi (nội soi hoặc ngoài cơ thể) hoặc nong đường mật có thể được xem xét đối với sỏi lớn.

A. Chuẩn bị trước phẫu thuật

Can thiệp cấp cứu hiếm khi cần, trừ khi có viêm đương mật trên nặng. Chức năng gan nên được đánh giá đầy đủ. Cần phải khôi phục thời gian prothrombin trở về bình thường bằng cách dùng vitamin K ngoài đường tiêu hóa (xem trên). Dinh dưỡng nên được điều chỉnh bằng chế độ ăn giàu carbohydrat và protein, cùng với bổ sung vitamin. Viêm đường mật (nếu có) cần được kiểm soát bằng các kháng sinh như mezlocillin 3g đường tĩnh mạch mỗi 4 giờ cùng với hoặc metronidazol 500 mg đường tĩnh mạch mỗi 6 giờ (nếu trước đó đường mật không hoạt động) hoặc gentamicin 2mg/kg đường tĩnh mạch- như là liều tấn công, cộng thêm 1,5mg/kg mỗi 8 giờ được điều chỉnh thích hợp với chức năng thận (nếu trước đó ống mật có hoạt động) nhưng giảm áp cấp cứu cũng có thể cần. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng ciprofloxacin 250 mg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ sẽ thâm nhập vào mật tốt và có hiệu quả điều trị viêm đường mật.

B. Những chỉ định thăm dò ống mật chủ

Với mọi phẫu thuật sỏi mật, cần phải cân nhắc thăm dò ống mật chủ. Chụp đường mật lúc phẫu thuật qua ống túi mật là kỹ thuật được sử dụng để phát hiện sỏi ống mật chủ. Ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt túi mật qua soi ổ bụng thì ERCP trước phẫu thuật hoặc chụp đường mật trọng lúc phẫu thuật có thể được cân nhắc.

1. Những dấu hiệu trước phẫu thuật gợi ý có sỏi ống mật chủ là hoàng đảm, viêm đường mật, và siêu âm trước phẫu thuật chỉ ra có sỏi ống mật chủ. Mặc dù viêm tụy- mật là do sỏi ống mật thì sỏi thường di chuyển ở thời điểm cắt bỏ túi mật.

2. Những dấu hiệu trong phẫu thuật của sỏi ống mật chủ là có thể sờ thấy sỏi trong ống mật chủ, sự giãn hoặc dầy lên của thành ống mật chủ và sỏi túi mật đủ nhỏ để đi qua được ống túi mật.

3. Với bệnh nhân có đặt ống T và sỏi ống mật chủ, sự vận hành với những dụng cụ đặc biệt qua ống T hoặc dùng ống T lớn thường là thành công trong việc loại bỏ sỏi.

4. Với bệnh nhân ít có nguy cơ, cắt cơ thắt qua nội soi đã trở thành lựa chọn điều trị, thậm chí nếu cắt túi mật ở bệnh sỏi mật được xem là quá nguy hiểm.

C. Chăm sóc hậu phẫu

1. Các kháng sinh

Các kháng sinh không được dùng theo thường lệ sau phẫu thuật đường mật. Nuôi cấy dịch mật luôn được tiến hành lúc phẫu thuật. Nếu có nhiễm trùng đường mật trước phẫu thuật hoặc biểu hiện trong lúc phẫu thuật, thì dùng ampicillin (500mg, mỗi 6 giờ, đường tĩnh mạch) cùng với gentamicin (1,5mg/kg/mỗi 8giờ) và metronidazol (500mg, mỗi 6 giờ) hoặc ciprofloxacin (250mg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ) hoặc cephalosporin thế hệ 3 (như cefoperazon, 1-2g đường tĩnh mạch, mỗi 12 giờ) sau phẫu thuật cho tới khi có kết quả kháng sinh đồ.

2. Xử trí ống T

Sau phẫu thuật mở thông ống mật chủ, một catheter đơn giản hoặc ống T được đặt vào ống mật chủ để giảm áp. Ống được đặt một cách thích hợp sẽ dẫn lưu mật từ khi còn ở trên bàn phẫu thuật và tiếp tục sau đó; hơn nữa ống cần được xem xét có bị tắc hoặc lệch vị trí không. Thể tích dịch mật dẫn lưu thay đổi từ 100- 1000 ml/ hàng ngày (trung bình 200- 400 ml). Lượng dịch dẫn lưu trên trung bình có thể do tắc nghẽn ở bóng (thường do phù nề).

Nên chụp đường mật qua ống T trước khi rút ống, thường khoảng 3 tuần sau phẫu thuật. Một lượng nhỏ dịch mật thường rỉ ra từ vị trí đặt ống trong vòng vài ngày sau rút.

CHÍT HẸP ĐƯỜNG MẬT

Chít hẹp đường mật lành tính do hậu quả của chấn thương phẫu thuật trong khoảng 95% các trường hợp. Phần trăm còn lại do vật cản bên ngoài gây tổn thương ổ bụng, viêm tụy, hoặc ăn mòn đường mật do sỏi mật.

Những dấu hiệu của tổn thương ống mật có thể hoặc không thể được phát hiện trong giai đoạn ngay sau phẫu thuật. Nếu xảy ra tắc nghẽn hoàn toàn, hoàng đảm sẽ xuất hiện rất nhanh; tuy nhiên thường gặp hơn là bị rách một

cách vô tình trong ống mật và biểu hiện sớm nhất của tổn thương có thể la mất quá nhiều hoặc kéo dài dịch mật từ dẫn lưu phẫu thuật. Rò rỉ dịch mật có thể dẫn đến nhiễm trùng tại chỗ, sẽ hình thành sẹo và cuối cùng phát triển thành chít hẹp do xơ hóa.

Viêm đường mật là biến chứng phổ biến nhất của chít hẹp. Điển hình là bệnh nhân trải qua những giai đoạn có đau, sốt, ớn lạnh, và hoàng đảm trong vòng một vài tuần tới vài tháng sau cắt bỏ túi mật. Những dấu hiệu thực thể bao gồm hoàng đảm trong đợt cấp của viêm đường mật và nhạy cảm đau phần tư bụng trên bên phải.

Phosphatase kiềm huyết thanh thường tăng. Tăng bilirubin huyết là đa dạng, dao động trong đợt bệnh trầm trọng và thường duy trì ở giới hạn 5- 10mg/dl. Cấy máu có thể dương tính trong giai đoạn viêm đường mật. Chụp đường mật qua da hoặc chụp tụy- đường mật ngược dòng qua nội soi có thể có giá trị trong phát hiện chít hẹp, cho phép lấy mẫu sinh thiết và làm tế bào học, và để làm giãn hoặc đặt lưới nong.

Phân biệt với carcinoma đường mật có thể cần phải phẫu thuật thăm dò. Điều trị phẫu thuật với chít hẹp đường mật thường là tiến hành mở thông ống mật chủ- hỗng tràng hoặc mở thông ống gan- hỗng tràng để thiết lập lại dòng lưu thông mật vào ruột non.

Bệnh tế bào gan thứ phát do xơ gan mật sẽ xảy ra không thể tránh được nếu không điều trị chít hẹp đường mật. Tỷ lệ tử vong của chít hẹp không được điều trị là 10- 15%.

VIÊM ỐNG MẬT XƠ HÓA NGUYÊN PHÁT

Viêm đường mật xơ hóa nguyên phát là bệnh không thường gặp được đặc trưng bằng quá trình viêm lan tỏa của ống mật dẫn đến xơ hóa và chít hẹp hệ thống dẫn mật. Bệnh phổ biến nhất ở nam giới tuổi 20- 40 và kết hợp chặt chẽ với viêm loét đại tràng, một bệnh gặp ở khoảng 2/3 số bệnh nhân bị viêm ống mật xơ hóa nguyên phát. Tuy nhiên, chỉ 1- 4% bệnh nhân bị viêm loét đại tràng là phát triển viêm đường mật xơ hóa nguyên phát rõ rệt về mặt lâm sàng. Như đối với viêm loét đại tràng, hút thuốc đi kèm với giảm nguy cơ viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Những bệnh nhân viêm đường mật xơ hóa nguyên phát thường (60- 80%, ngược với 25% cho nhóm chứng) có kháng nguyên hòa hợp mô HLA- B8, gợi ý rằng những yếu tố di truyền có thể có vai trò trong bệnh nguyên. Các kháng thể bào tương kháng bạch cầu trung tính (Antineutrophil cytoplasmic antibodies- ANCA) với những đặc

trưng trên nhuộm fluorescent và những kháng nguyên đích khác với những kháng nguyên có trong những bệnh nhân bị bệnh u hạt Wegener hoặc viêm mạch, được tìm thấy ở 70% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân AIDS, viêm đường mật xơ hóa có thể do nhiễm CMV, cryptosporidium hoặc microsporum.

Chẩn đoán viêm đường mật xơ hóa nguyên phát dựa vào chụp đường mật ngược dòng qua nội soi; tắc nghẽn đường mật do sỏi hoặc khối u cần được loại trừ. Bệnh có thể hạn chế ở các đường mật nhỏ trong gan và trong trường hợp đó ERCP bình thường, và chẩn đoán dựa vào sinh thiết gan. Nhìn chung, chẩn đoán viêm đường mật xơ hóa nguyên phát là khó sau khi phẫu thuật đường mật hoặc hóa trị liệu động mạch trong gan vì những phương pháp này có thể dẫn đến tổn thương đường mật. Carcinoma đường mật có làm phức tạp hóa tiến trình của viêm đường mật xơ hóa nguyên phát ở 10% các trường hợp và có thể là khó để chẩn đoán bằng xét nghiệm tế bào học hoặc sinh thiết bởi vì kết quả âm tính giả.

Về mặt lâm sàng, bệnh biểu hiện như hoàng đảm tắc nghẽn tăng dần, thường kèm theo khó chịu, ngứa, chán ăn và tiêu hóa kém. Một số bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn tiền triệu chứng vì có tăng phosphatase kiềm. Tiên lượng sống sót trung bình là 10 năm một khi xuất hiện triệu chứng. Tiên lượng là xấu ở người nhiều tuổi, bilirubin huyết thanh cao, giai đoạn mô học quá phát và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Điều trị bằng các corticosteroid và các thuốc kháng sinh phổ rộng cho kết quả không nhất quán và không thể đoán trước được. Acid ursodeoxycholic có thể cải thiện các kết quả xét nghiệm chức năng gan nhưng không làm thay đổi bệnh sử tự nhiên. Đánh giá cẩn thận đường mật trên nội soi có thể cho phép nong bằng bóng những chít hẹp khu trú. Nếu có chít hẹp lớn, đặt lưới nong (stent) trong thời gian ngắn có thể làm giảm các triệu chứng và cải thiện những bất thường về mặt sinh hóa. Với những bệnh nhân xơ gan mất bù trên lâm sàng, ghép gan là cách điều trị được lựa chọn. Tỷ lệ sống sót chính xác của ghép gan trong bệnh này cao 85% trong 3 năm, nhưng tỷ lệ này thấp hơn nhiều một khi đã phát triển carcinoma đường mật.

Tiên lượng xấu, với hầu hết bệnh nhân cần ghép gan trong vòng 10 năm sau khi xuất hiện các triệu chứng.

CARCINOMA ĐƯỜNG MẬT

Carcinoma của túi mật gặp ở khoảng 20% bệnh nhân đã phẫu thuật do bệnh đường mật. Bệnh thường âm ỉ và chẩn đoán thường được đưa ra một

cách bất ngờ lúc phẫu thuật. Sỏi mật thường có. Sự lan rộng của ung thư- trực tiếp vào gan hoặc bề mặt phúc mạc- có thể là biểu hiện ban đầu. Hệ thống phân loại TNM bao gồm các giai đoạn sau: Tis, carcinoma insitu; T1, xâm lấn niêm mạc (T1a) hoặc lớp cơ (T1b); T2, xâm lấn mô liên kết bao cơ; T3, lan rộng vào thanh mạc hoặc vào cơ quan liền kề; T4: xâm lấn > 2cm vào gan hoặc ≥ 2 cơ quan kề cận; N1: di căn vào ống túi mật, quanh ống mật chủ hoặc hạch rốn; N2: di căn quanh đầu tụy, quanh tá tràng, quanh hệ cửa, bụng hoặc hạch mạc treo tràng trên.

Carcinoma ống mật ngoài gan chiếm 3% tất cả các trường hợp tử vong do ung thư ở Mỹ. Cả hai giới bị bệnh ngang nhau nhưng tỷ lệ hiện mắc cao hơn ở nhóm tuổi 50- 70. Khối u thường phát sinh ở nơi tập hợp của các ống gan (u Klatskin). Sự phân giai đoạn là tương tự như trong carcinoma túi mật. Tần suất của carcinoma ở những bệnh nhân có nang ống mật chủ là trên 40% trong 20 năm, vì vậy nên phẫu thuật cắt bỏ. Có sự gia tăng tỷ lệ mới mắc ở những bệnh nhân viêm loét đại tràng, đặc biệt là những bệnh nhân viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Ở Nam Á, nhiễm trùng đường mật do giun sán như sán lá gan là đi kèm với viêm đường mật mạn tính và tăng nguy cơ carcinoma đường mật.

Các biểu hiện lâm sàng

Hoàng đảm tăng lên là dấu hiệu phổ biến nhất và thường là dấu hiệu đầu tiên của tắc nghẽn hệ thống đường mật ngoài gan. Đau thường có ở phần tư trên bên phải của bụng và lan ra sau lưng. Chán ăn và sụt cân là thường gặp và hay đi kèm với sốt, ớn lạnh. Hiếm hơn, nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen do sự ăn mòn của khối u vào các mạch máu (chảy máu đường mật). Hình thành đường rò giữa hệ mật và các cơ quan liền kề cũng có thể xảy ra. Diễn biến thường là một đợt xấu đi nhanh với tử vong xảy ra trong vài tháng.

Khám thực thể phát hiện hoàng đảm kín đáo. Túi mật có thể sờ thấy với hoàng đảm tắc nghẽn thường chỉ ra có bệnh ác tính rõ rệt (định luật Courvoisier); tuy nhiên, sự khái quát về mặt lâm sàng này chỉ chính xác khoảng 50% thời gian. Gan to thường có và đi kèm với nhạy cảm đau ở gan. Cổ trướng có thể gặp khi khối u lan vào phúc mạc. Ngứa và xước da là thường gặp.

Xét nghiệm cho thấy tăng chủ yếu bilirubin huyết liên hợp với giá trị bilirubin huyết thanh toàn phần dao động từ 5- 30 mg/dl. Thường có sự tăng

đồng thời phosphatase kiềm và cholesterol huyết thanh. AST là bình thường hoặc tăng nhẹ. Mức CA 19-9 tăng có thể giúp phân biệt carcinoma đường mật với chít hẹp lành tính (không có viêm đường mật).

Những phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán trước phẫu thuật là chụp đường mật qua da hoặc ngược dòng qua nội soi với lấy mẫu sinh thiết làm tế bào học dù kết quả tế bào học và sinh thiết âm tính giả cũng thường gặp.

Điều trị

Ở bệnh nhân trẻ và còn khỏe, có thể phẫu thuật nếu khối u khu trú rõ. Tỷ lệ sống sót 5 năm với carcinoma túi mật khu trú (giai đoạn 1, T1a, No, Mo) là cao 80% nhưng sẽ giảm xuống 15% nếu có xâm lấn cơ (T1b). Nếu khối u không thể cắt bỏ bằng phẫu thuật bụng, có thể mở thông túi mật tá tràng hoặc dẫn lưu bằng ống T ống mật chủ. Carcinoma đường mật có thể được điều trị bằng phẫu thuật dưới 10% các trường hợp. Có thể làm giảm được các triệu chứng bằng cách đặt lưới (stent) kim loại tự nong rộng qua nội soi hoặc qua da. Giá trị của liệu pháp tia xạ còn nghi ngờ. Tiên lượng xấu, chỉ một vài bệnh nhân sống sót trên 6 tháng sau phẫu thuật.

BỆNH CỦA TỤY

VIÊM TỤY CẤP TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát đột ngột của đau sâu vùng thượng vị, thường lan ra phía sau lưng.
- Buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, yếu mệt.
- Nhạy cảm đau và trướng bụng, sốt.
- Tăng bạch cầu, tăng mức amylase huyết thanh, tăng lipase huyết thanh.
- Tiền sử có những đợt bị bệnh trước đó, thường liên quan tới uống rượu.

Nhận định chung

Viêm tụy cấp được cho là do "sự thoát ra" của các enzym tụy đã hoạt hóa từ những tế bào nang vào mô xung quanh. Hầu hết các trường hợp liên quan đến bệnh đường mật (sỏi di chuyển, thường có đường kính < 5mm) hoặc

uống nhiều rượu. Sinh bệnh học chính xác còn chưa rõ nhưng có thể bao gồm phù hoặc tắc nghẽn bóng Vater, dẫn đến hồi lưu mật vào ống tụy hoặc tổn thương trực tiếp những tế bào tuyến nang. Những nguyên nhân khác hoặc những kết hợp khác là tăng calci huyết, tăng lipid huyết (tăng chylomicron huyết, tăng triglycerid huyết hoặc cả hai), chấn thương ổ bụng (bao gồm cả phẫu thuật), các thuốc (bao gồm các sulfonamid và các thiazid), viêm mạch, nhiễm virus (như quai bị), và ERCP. Ở những bệnh nhân bị khe hở tụy, một bất thường bẩm sinh trong đó các ống tụy phía lưng và bụng không nhập vào nhau, viêm tụy cấp có thể do hẹp bóng phụ (minor papilla) với tắc nghẽn dòng chảy dịch tụy từ ống tụy phụ. Viêm tụy cấp có vẻ như tự phát thường do sỏi mật nhỏ gây nghẽn.

Những thay đổi mô bệnh học thay đổi từ phù nề cấp tính và thâm nhiễm tế bào đến hoại tử các tế bào tuyến nang, xuất huyết từ những mạch máu bị hoại tử, hoại tử mỡ trong và ngoài gan. Tất cả các phần của tụy đều có thể bị tổn thương.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đau bụng vùng thượng vị, thường khởi phát đột ngột, và đau liên tục, dữ dội, nặng hơn khi đi lại, nằm ngửa và giảm khi ngồi ngả người ra phía trước. Đau thường lan ra sau lưng nhưng có thể lan sang bên phải hoặc bên trái. Buồn nôn và nôn là thường có. Yếu, vã mồ hôi và lo lắng rất rõ trong những cơn đau nặng. Có thể có uống rượu hoặc bữa ăn thịnh soạn ngay trước cơn đau hoặc tiền sử có những giai đoạn tương tự nhưng nhẹ hơn hoặc đau quặn gan trước đây.

Bụng nhạy cảm đau chủ yếu ở vùng bụng trên, thường không có phản ứng, co cương hoặc phản hồi thành bụng. Bụng có thể trướng và nhu động ruột có thể không có kèm theo liệt ruột. Sốt 38,4- 39°C, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp (thậm chí sốc), xanh tím và da lạnh nhớp nháp thường có. Hoàng đảm nhẹ là hay gặp. Đôi khi có thể sờ thấy một khối ở vùng bụng trên do tụy bị viêm hoặc giả nang. Suy thận cấp (thường trước thận) có thể xảy ra sớm trong diễn biến của viêm tụy cấp.

B. Đánh giá mức độ nặng

Tiêu chuẩn Ranson nhìn chung được sử dụng trong đánh giá mức độ nặng của viêm tụy cấp tính do rượu về mặt biểu hiện (viêm tụy do những nguyên nhân khác được đánh giá bằng những tiêu chuẩn tương tự). Khi có

ba hoặc nhiều hơn các tiêu chuẩn sau, có thể dự *đoán trước diễn biến nặng* do biến chứng của hoại tử tụy:

1. Trên 55 tuổi.

2. Số lượng bạch cầu trên 16000/μl

3. Glucose máu > 200 mg/dl .

4. LDH huyết thanh > 350 đơn vị/L.

5. AST trên 250 đơn vị/L.

Sự xuất hiện các tiêu chuẩn sau trong vòng 48 giờ đầu tiên chỉ ra *tiên lượng xấu*:

1. Hematocrit giảm hơn 10%.

2. BUN tăng trên 5 mg/dl.

3. PO_2 động mạch < 60 mm Hg.

4. Calci huyết thanh < 8 mg/dl.

5. Thiếu hụt kiềm > 4 mEq/L.

6. Ứ dịch khoảng trên 6 L.

Tỷ lệ tử vong tương quan với số điểm theo tiêu chuẩn như sau:

Số điểm	Tỷ lệ tử vong
0- 2	1%
3- 4	16%
5- 6	40%
7- 8	100%

Hệ thống điểm APACHE II cũng được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng bạch cầu (10.000- 30.000/μl), protein niệu, trụ hạt, glucose niệu (10- 20% các trường hợp), tăng glucose huyết, và tăng bilirubin huyết thanh có thể có. BUN và phosphatase kiềm huyết thanh có thể tăng và các thử nghiệm đông máu bất thường. Giảm mức calci huyết thanh có thể phản ánh hiện tượng xà phòng hóa (saponin hóa) và tương quan với mức độ của bệnh. Mức calci huyết thấp hơn 7 mg/dl (khi albumin huyết thanh bình thường) đi kèm với tetany và có tiên lượng xấu. Ở những bệnh nhân có bằng chứng rõ ràng của viêm tụy cấp, mức alanin aminotransferase huyết thanh trên 80 đơn vị/ L sẽ gợi ý có viêm tụy- mật.

Amylase và lipase huyết thanh tăng, thường trên 3 lần giới hạn trên của bình thường trong 24 giờ ở 90% các trường hợp, và mức này sẽ trở về bình thường tùy vào mức độ của bệnh. Ở những bệnh nhân cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi trái thì amylase trong dịch này cao. Tăng mức protein C phản ứng gợi ý có sự phát triển của hoại tử tụy.

D. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp bụng không chuẩn bị có thể thấy sỏi, các quai ruột non đầy hơi thường gặp nhất ở phần tư trên bên trái, dấu hiệu cắt cụt đại tràng (đoạn đại tràng ngang chứa đầy khí kết thúc đột ngột ở vùng tụy bị viêm), hoặc đường xẹp phổi của thùy dưới có kèm theo hoặc không tràn dịch màng phổi. CT scan có ích trong phát hiện tụy to khi chẩn đoán viêm tụy chưa chắc chắn, trong phát hiện giả nang và trong phân biệt viêm tụy với các nguyên nhân nặng nề khác trong ổ bụng. CT scan có tiêm thuốc cản quang (Dynamic bolus CT) đặc biệt có giá trị sau ba ngày đầu viêm tụy cấp nặng, để xác định vùng tụy hoại tử có thể cần phải phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử, mặc dù sử dụng thuốc cản quang đường tĩnh mạch có thể làm tăng nguy cơ suy thận và cần tránh khi mức creatinin huyết thanh tăng trên 1,5mg/dl. Sự ứ dịch trong tụy tương quan với sự gia tăng tỷ lệ tử vong. Sinh thiết bằng kim dưới sự hướng dẫn của siêu âm vùng hoại tử tụy có thể phát hiện được nhiễm trùng, thường do vi khuẩn ruột và luôn dẫn đến tử vong trừ khi tiến hành phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử. Hình ảnh bong bóng khí trên CT scan chỉ ra là có nhiễm trùng do vi khuẩn sinh hơi. Siêu âm ít có giá trị bởi vì sóng âm bị chệch hướng bởi ruột non bị ứ khí cùng với viêm tụy nhưng siêu âm là kỹ thuật ghi hình đầu tiên cần làm khi viêm tụy được cho là do sỏi mật.

E. Những dấu hiệu trên điện tâm đồ

Những thay đổi sóng ST- T có thể gặp nhưng thường khác với những thay đổi của nhồi máu cơ tim. Sóng Q bất thường không phải là hậu quả của viêm tụy.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm tụy cấp phải được phân biệt với loét tá tràng gây thủng cấp tính, viêm túi mật cấp, tắc ruột cấp, rò phồng động mạch chủ, đau bụng do thận, thiếu hụt hoặc huyết khối mạch máu mạc treo tràng. Amylase huyết thanh có thể cũng tăng trong tắc ruột cao, trong quai bị không có tổn thương tụy (amylase của nước bọt), thai lạc chỗ, sau dùng các thuốc ngủ, và sau phẫu thuật bụng.

Các biến chứng

Giảm thể tích nội mạch thứ phát do rò rỉ dịch vào giường tụy và tắc ruột với các quai ruột chứa đầy dịch có thể dẫn đến tăng urê huyết trước thận và thậm chí hoại tử ống thận cấp không có sốc. Biến chứng này xảy ra trong vòng 24 giờ sau khởi phát viêm tụy cấp và kéo dài 8- 9 ngày. Một số bệnh nhân cần được thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm phân máu.

Như đã đề cập ở trên, hoại tử tụy nhiễm khuẩn hay vô khuẩn có thể làm phức tạp diễn biến bệnh ở 20% các trường hợp và chiếm hầu hết các trường hợp tử vong. Nguy cơ nhiễm trùng không tương quan với sự lan rộng của hoại tử. Hoại tử tụy thường kèm theo sốt, tăng bạch cầu, và ở một số trường hợp có sốc và kèm theo suy cơ quan (như phổi, thận, chảy máu tiêu hóa) gặp ở 50% các trường hợp. Vì hoại tử tụy nhiễm khuẩn là chỉ định tuyệt đối để điều trị phẫu thuật nên mô hoại tử được hút dưới hướng dẫn của siêu âm để nhuộm Gram và nuôi cấy. Biến chứng nguy hiểm của viêm tụy cấp là hội chứng trụy hô hấp cấp (Acute respiratory distress syndrome- ARDS); rối loạn hoạt động của tim có thể chồng lên. Biến chứng này thường xảy ra 3- 5 ngày sau khởi phát viêm tụy ở những bệnh nhân cần thể tích lớn dịch và chất keo để duy trì huyết áp và lượng nước tiểu. Hầu hết bệnh nhân bị ARDS đều cần hô hấp hỗ trợ với áp lực dương cuối thì thở ra.

Áp xe tụy là quá trình nung mủ đặc trưng bằng sốt tăng lên, tăng bạch cầu, nhạy cảm đau khu trú và khối cơ vùng thượng vị tồn tại 2- 3 tuần trong diễn biến của viêm tụy cấp. Biến chứng này có thể đi kèm với tràn dịch màng phổi trái hoặc lách to thứ phát do huyết khối tĩnh mạch lách.

Giả nang, ứ dịch trong nang với thành phần enzym cao, thường xuất hiện trong viêm tụy khi CT scan được dùng để theo dõi quá trình tiến triển của cơn cấp. Mặc dù bệnh sử tự nhiên của giả nang vẫn chưa được phác họa rõ nhưng nó xuất hiện như các nang có đường kính < 6cm và thường khỏi một cách tự nhiên. Chúng thường gặp nhất ở trong hoặc kề cận tụy nhưng có thể có ở bất kỳ đâu (như trung thất, sau trực tràng) do sự lan rộng theo các bình diện giải phẫu. Giả nang là nhiều ở 14% các trường hợp. Giả nang có thể có bị nhiễm trùng thứ phát, cần phải dẫn lưu như với áp xe. Sự ăn mòn của quá trình viêm vào mạch máu có thể dẫn đến xuất huyết nhiều vào trong nang.

Cổ trướng do tụy có thể xuất hiện sau hồi phục của viêm tụy cấp bằng sự tăng dần của vòng bụng và sự tăng dai dẳng của mức amylase huyết thanh mà không có đau bụng rõ rệt. Sự tăng rõ rệt của nồng độ protein (> 3g/dl) và amylase (> 1000 đơn vị/ L) trong dịch cổ trướng là điển hình. Tình trạng này do vỡ ống tụy hoặc dẫn lưu của giả nang vào khoang phúc mạc.

Viêm tụy mạn tính xuất hiện ở khoảng 10% các trường hợp. Đái tháo đường dai dẳng và thiểu năng tụy ngoại tiết hiếm khi xảy ra sau giai đoạn viêm cấp đơn độc.

Điều trị

A. Xử trí bệnh cấp

Ở hầu hết các bệnh nhân, viêm tụy cấp là bệnh nhẹ và sẽ giảm một cách tự nhiên trong vòng một vài ngày. Chế độ nghỉ ngơi bao gồm không ăn thức ăn và uống qua đường miệng, nghỉ ngơi trên giường, và ở những bệnh nhân bị đau vừa phải hoặc tắc ruột và trướng bụng hoặc nôn thì cần hút dịch qua ống thông mũi- dạ dày. Đau được khống chế bằng meperidin tới 100- 150 mg tiêm trong cơ, cứ mỗi 3- 4 giờ, khi cần. Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng có thể cần giảm liều. Không nên dùng dịch hoặc thức ăn qua đường miệng cho đến khi bệnh nhân hết đau và có nhu động ruột. Sau đó các dịch lỏng được dùng và tiến dần tới chế độ ăn điều hòa ít chất béo, dựa theo khả năng dung nạp của bệnh nhân và không còn đau. Nên xem xét đến dinh dưỡng hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa ở những bệnh nhân bị viêm tụy nặng và sẽ không được dinh dưỡng đường miệng trong ít nhất 7- 10 ngày.

Ở những bệnh nhân viêm tụy nặng hơn có thể cần xét đến khả năng rò rỉ dịch và cần lượng lớn dịch truyền tĩnh mạch để duy trì thể tích dịch nội mạch. Truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc albumin huyết thanh có thể là cần thiết. Với các dung dịch keo, có thể có tăng nguy cơ phát triển hội chứng trụy hô hấp ở người trưởng thành. Nếu sốc tồn tại sau khi bù đủ dịch (bao gồm cả khối hồng cầu) thì dùng các thuốc làm tăng huyết áp có thể là cần thiết. Với những bệnh nhân cần số lượng dịch lớn ngoài đường tiêu hóa, cần theo dõi đều đặn áp lực tĩnh mạch trung tâm và khí máu. Vai trò của somatostatin trong viêm tụy cấp nặng còn chưa chắc chắn nhưng octreotid được cho là không có hiệu quả.

Phải dùng calci gluconat đường tĩnh mạch nếu có bằng chứng của hạ calci huyết với tetany. Các kháng sinh nhìn chung được dùng khi có nhiễm trùng. Nên tiến hành cấy máu, nước tiểu, đờm và dịch màng phổi (nếu có) và chọc hút bằng kim những vùng hoại tử tụy (dưới hướng dẫn của CT).

Bệnh nhân viêm tụy nặng cần được chăm sóc ở đơn vị chăm sóc tích cực. Phải theo dõi chặt chẽ số lượng bạch cầu, hematorit, các điện giải huyết thanh, calci huyết thanh, creatinin huyết thanh, BUN, AST và LDH huyết thanh, khí máu động mạch.

B. Điều trị các biến chứng và theo dõi

Cần tham vấn phẫu thuật viên trong tất cả các trường hợp viêm tụy cấp nặng. Nếu chẩn đoán còn nghi ngờ và các thử nghiệm thăm dò chỉ ra khả năng mạnh mẽ của tổn thương nghiêm trọng có thể hiệu chỉnh bằng phẫu thuật (như loét tiêu hóa gây thủng), thì phẫu thuật thăm dò được chỉ định. Khi viêm tụy cấp được phát hiện một cách tình cờ trong mổ bụng thăm dò thì tốt hơn hết là đóng ổ bụng, không can thiệp gì. Nếu viêm tụy là nhẹ và có sỏi mật thì có thể mở thông túi mật hoặc cắt túi mật. Khi viêm tụy nặng do sỏi ống mật chủ thì cắt cơ thắt qua nội soi và lấy sỏi.

Phẫu thuật tăng cường có thể làm tăng tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân có hoại tử tụy nặng mà không giải quyết được trong 4- 6 tuần và luôn được chỉ định trong hoại tử nhiễm trùng. Lúc đầu, ống mở ruột non và dẫn lưu được thiết lập. Phẫu thuật sau đó được tiến hành để cắt bỏ mô tụy hoại tử và mô xung quanh. Rửa màng bụng không giúp cải thiện được tỷ lệ sống sót trong viêm tụy cấp, một phần là vì các biến chứng nhiễm khuẩn muộn chưa xảy ra.

Sự phát triển của áp xe tụy là một chỉ định cho dẫn lưu qua da hoặc phẫu thuật dẫn lưu. Những nang giả mạn tính cần dẫn lưu khi có nhiễm trùng hoặc kèm theo đau dai dẳng, viêm tụy hoặc tắc nghẽn ống mật chủ. Với nhiễm trùng tụy, imipenem 500 mg, mỗi 8 giờ, dùng đường tĩnh mạch là kháng sinh có hiệu quả vì nó đạt được mức diệt khuẩn trong mô tụy với hầu hết các vi sinh vật gây bệnh. Imipenem hoặc cefuroxim (1,5g đường tĩnh mạch x 3 lần/ngày, sau đó 250 mg uống 2 lần/ngày) được dùng cho bệnh nhân hoại tử tụy vô khuẩn, cũng có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng tụy.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong trong viêm tụy cấp tính nặng (trên 3 tiêu chuẩn Ranson) là cao, đặc biệt là khi có thiểu năng gan, tim mạch hoặc thận kèm theo hoại tử tụy. Tái phát là phổ biến trong viêm tụy do rượu.

VIÊM TỤY MẠN TÍNH

Viêm tụy mạn tính thường gặp nhất ở những bệnh nhân nghiện rượu (70- 80% tất cả các trường hợp). Nguy cơ của viêm tụy mạn tính tăng lên theo thời gian và lượng rượu tiêu thụ nhưng chỉ có 5- 10% người nghiện rượu nặng là phát triển thành viêm tụy. Khoảng 10- 15% bệnh nhân cường cận giáp phát triển viêm tụy. Ở vùng nhiệt đới châu Phi và châu Á, viêm tụy

vùng nhiệt đới có liên quan một phần với suy dinh dưỡng, là nguyên nhân phổ biến của viêm tụy mạn tính. Khoảng 10- 20% các trường hợp là tự phát. Tắc nghẽn tụy do chít hẹp, sỏi có thể dẫn đến viêm tụy tắc nghẽn mạn tính. Những trường hợp hiếm của viêm tụy mạn tính tự miễn đáp ứng với các corticosteroid đã được ghi nhận. Gần đây, gen đột biến trypsinogen cho viêm tụy di truyền, được di truyền theo kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với phần trăm khác nhau, đã được xác định trên NST số 7. Ethanol được cho là nguyên nhân tiết các protein tụy không hòa tan gây calci hóa và nghẽn ống tụy. Xơ hóa tiến triển và phá hủy mô tuyến đang hoạt động sẽ xảy ra sau đó.

Phân biệt viêm tụy mạn tính với viêm tụy cấp tính tái phát là quan trọng, trong đó viêm tụy tái phát được khởi đầu bằng sự kiện đặc hiệu (như say rượu, sự di chuyển của sỏi) còn viêm tụy mạn tính là bệnh tự tồn tại mãi mãi được đặc trưng bằng đau và cuối cùng là thiểu năng hoạt động ngoại tiết hoặc nội tiết của tụy.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Những đợt tái phát hoặc dai dẳng của đau vùng thượng vị và phần tư bụng trên bên trái lan tới vùng lưng trên bên trái là điển hình. Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi và sụt cân là thường gặp. Những dấu hiệu ở bụng trong cơn đau chủ yếu bao gồm nhạy cảm đau ở vùng tụy, phản ứng thành bụng nhẹ và tắc ruột do liệt ruột. Những cơn đau có thể chỉ kéo dài một vài giờ hoặc 2 tuần; cuối cùng đau có thể hầu như là liên tục. Ỉa phân mỡ (phân mỡ, hôi thối và nhiều) có thể gặp ở giai đoạn muộn của bệnh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Amylase và lipase huyết thanh có thể tăng trong cơn cấp; tuy nhiên amylase bình thường không loại trừ chẩn đoán. Phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh có thể tăng do chèn ép ống mật chủ. Glucose niệu có thể có. Quá nhiều mỡ trong phân có thể được phát hiện trên phân tích hóa học phân; thiểu năng tụy có thể được xác định bằng sự đáp ứng với liệu pháp bổ sung enzym tụy bằng test bentiromid (NBT- PABA) hoặc test kích thích bài tiết hoặc nếu có các test chỉ ra giảm chymotrysin hoặc tăng elastase trong phân. Giảm hấp thu vitamin B_{12} có thể được phát hiện ở khoảng 40% bệnh nhân nhưng thiếu hụt vitamin B_{12} và các vitamin tan trong mỡ trên lâm sàng là hiếm gặp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim không chuẩn bị chỉ ra có vôi hóa do sỏi mật - tụy ở 30% bệnh nhân. CT có thể cho thấy những chỗ vôi hóa không quan sát thấy trên phim chụp bụng không chuẩn bị. Siêu âm nội soi có nhiều hứa hẹn trong việc phát hiện những thay đổi của viêm tụy mạn. Chụp tụy đường mật ngược dòng qua nội soi là phương tiện được lựa chọn để chẩn đoán và có thể cho thấy các ống bị giãn, có sỏi trong ống, bị chít hẹp hoặc giả nang, nhưng kết quả có thể là bình thường ở những bệnh nhân được gọi là viêm tụy thay đổi tối thiểu. Chụp tụy- đường mật cộng hưởng từ là phương tiện thay thế đầy hứa hẹn cho chụp tụy- đường mật ngược dòng qua nội soi.

Các biến chứng

Nghiện thuốc ngủ là thường gặp. Những biến chứng thường gặp khác bao gồm đái tháo đường, nang giả hoặc áp xe tụy, các men gan thay đổi kiểu ứ mật có hoặc không kèm theo hoàng đảm, chít hẹp ống mật chủ, ỉa phân mỡ, suy dinh dưỡng, và loét tiêu hóa. Ung thư tụy phát triển ở 4% bệnh nhân sau 20 năm; nguy cơ có thể liên quan tới sử dụng rượu và thuốc lá.

Điều trị

Nên điều trị phẫu thuật bệnh đường mật cùng tồn tại nếu có thể.

A. Điều trị nội khoa

Nên áp dụng chế độ ăn ít chất béo. Rượu bị cấm bởi vì rượu thường làm thúc đẩy những đợt cấp. Nên tránh các thuốc ngủ nếu có thể. Ỉa phân mỡ được điều trị bằng các chế phẩm tụy được lựa chọn dựa trên hoạt độ lipase cao. Liều thông thường là 30.000 đơn vị lipase trong viên nang được dùng trước, trong và sau bữa ăn (bảng 3- 7). Dùng đồng thời natri bicarbonat 650 mg trước và sau bữa ăn, các thuốc đối kháng receptor H_2 (như ranitidin 150mg x 2 lần/ngày) hoặc ức chế bơm proton(như omeprazol 20- 60 mg/ngày) làm giảm sự bất hoạt của lipase bởi acid và vì vậy có thể làm giảm ỉa phân mỡ. Trong những trường hợp được lựa chọn của viêm tụy do rượu và xơ nang tụy, các chế phẩm chỉ tan trong ruột có thể có nhiều ưu điểm. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị xơ nang tụy thì liệu pháp enzym tụy liều cao sẽ đi kèm với chít hẹp đại tràng lên. Đau thứ phát do viêm tụy mạn tính tự phát có thể giảm ở một số trường hợp bằng cách dùng các enzym tụy hoặc octreotid, 200µg tiêm dưới da, 3 lần/ngày. Nếu có đái tháo đường đi kèm thì cần được điều trị theo cách thông thường.

B. Điều trị phẫu thuật và nội soi

Phẫu thuật có thể được chỉ định trong viêm tụy mạn tính để dẫn lưu những nang giả dai dẳng, điều trị các biến chứng khác, hoặc hiếm hơn là để làm giảm đau. Những mục tiêu của can thiệp phẫu thuật là để loại trừ bệnh đường mật, đảm bảo dòng lưu thông mật vào tá tràng và loại trừ tắc nghẽn ống tụy. Khi tắc nghẽn ống tụy ở đoạn cuối của tá tràng được phát hiện qua chụp tụy đường mật ngược dòng qua nội soi, làm giãn ống, hoặc cắt đuôi tụy với gắn đầu xa của ống bằng phẫu thuật nối thông tụy- hỗng tràng có thể thành công. Khi ống tụy bị giãn lan tỏa thì nối kết giữa ống sau khi nó được tách ra theo chiều dọc và bờ mất chức năng của hỗng tràng (thủ thuật Puestow thay đổi), trong một số trường hợp nếu kết hợp với cắt bỏ khu trú đầu tụy sẽ làm giảm đau ở 80% các trường hợp. Những trường hợp bệnh tiến triển, cắt tụy toàn phần hoặc bán phần có thể được cân nhắc như là cách cuối cùng nhưng có kết quả khác nhau và tỷ lệ cao dẫn tới thiểu năng tụy. Dẫn lưu phẫu thuật hoặc nội soi được chỉ định cho những nang giả có triệu chứng. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng cổ trướng do tụy hoặc rò tụy màng phổi do ống tụy bị vỡ có thể được xử trí bằng đặt lưới qua nội soi ngang qua ống bị vỡ. Nghiền sỏi trong ống tụy bằng thủ thuật tán sỏi và lấy bỏ sỏi nội soi từ ống tụy, cắt cơ thắt tụy hoặc dẫn lưu nang giả, có thể làm giảm đau ở một số bệnh nhân. Với những bệnh nhân bị đau mạn tính và ống không bị giãn, thì phong bế đám rối thần kinh bụng qua da có thể được cân nhắc nhưng kết quả thường gây thất vọng.

Tiên lượng

Đây là một bệnh nguy hiểm và thường dẫn đến tật mạn tính. Tiên lượng là tốt nhất ở những bệnh nhân bị viêm tụy cấp tính tái phát do những tình trạng có thể điều trị được như sỏi mật, sỏi ống mật chủ, hẹp cơ thắt Oddi hoặc cường cận giáp. Xử trí nội khoa tình trạng tăng lipid huyết thường đi kèm với tình trạng này cũng có thể ngăn ngừa những đợt tái phát của viêm tụy. Với viêm tụy do rượu, có thể làm giảm đau khi ống tụy bị giãn bằng cách giảm áp lực. Ở những bệnh nhân không chịu đựng được phẫu thuật giảm áp, phải dùng các thuốc gây nghiện thì thường lại bị những hậu quả của việc điều trị.

Bảng 3- 7. Các chế phẩm của enzym tụy[1]

Chế phẩm	Thành phần enzym/ liều đơn vị		
	Lipase	Amylase	Protease
Các chế phẩm thông thường			
Viokase	8.000	30.000	30.000
Ilozyme	11.000	≥ 30.000	≥ 30.000
Cotazym	8.000	30.000	30.000
Các chế phẩm dạng nang nhỏ có vỏ bọc chống toan			
Creon	8.000	30.000	13.000
Creon 10	10.000	33.200	37.500
Creon 20	20.000	66.400	75.000
Creon 25	25.000	74.700	62.500
Pancrease	4.000	20.000	25.000
Pancrease MT 16	16.000	48.000	48.000
Pancrease MT 25	25.000	75.000	75.000
Cotazym- S	5.000	20.000	20.000

[1] Trích có sửa đổi từ *Drug Facts and Comparisons*, 1998.

CARCINOMA TỤY VÀ VÙNG QUANH BÓNG VATER

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Hoàng đảm tắc nghẽn (có thể không đau)
- Túi mật to (có thể đau)
- Đau bụng trên lan ra sau lưng, sụt cân, viêm tĩnh mạch huyết khối thường là những biểu hiện muộn.

Nhận định chung

Carcinoma là u tân tạo phổ biến nhất của tụy. Khoảng 75% là ở đầu tụy và 25% là ở thân và đuôi tụy. Carcinoma ở đầu tụy, bóng Vater, ống mật chủ và tá tràng được đánh giá cùng với nhau bởi vì chúng thường khó có thể phân biệt trên lâm sàng; trong đó carcinoma của tụy chiếm trên 90%. Chúng chiếm 2% tất cả các loại ung thư và 5% tử vong do ung thư.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đau thường gặp ở trên 70% các trường hợp và thường mơ hồ, lan toả và khu trú ở vùng thượng vị hoặc phần tư trên bên trái khi tổn thương ở đuôi tụy. Đau lan ra sau lưng là thường gặp và đôi khi là nổi trội. Ngồi dậy và ngả người về phía trước sẽ làm giảm đau ít nhiều và điều này thường chỉ ra rằng tổn thương đã lan ra ngoài tụy và không thể phẫu thuật được. Ỉa chảy, có thể là do tiêu hóa kém, là triệu chứng sớm kèm theo. Viêm tĩnh mạch huyết khối di chuyển là dấu hiệu hiếm. Sụt cân là phổ biến nhưng là dấu hiệu muộn và có thể đi kèm với trầm cảm. Đôi khi bệnh nhân có viêm tụy cấp mà không có nguyên nhân khác. Hoàng đảm có thể kèm với túi mật to (có thể sờ thấy) là chỉ điểm của sự tắc nghẽn do khối u (định luật Courvoisier) nhưng thường có ngoại lệ. Ngoài ra, đôi khi có thể có khối nhạy cảm đau, cố định và rắn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể có thiếu máu nhẹ. Glucose niệu, tăng glucose huyết, và giảm dung nạp glucose hoặc đái tháo đường thực sự được phát hiện ở 10- 20% các trường hợp. Mức amylase hoặc lipase huyết thanh đôi khi tăng. Các xét nghiệm chức năng gan có thể gợi ý tới hoàng đảm tắc nghẽn. Ít khi gặp ỉa phân mỡ mà không có hoàng đảm. Có máu kín đáo trong phân sẽ gợi ý tới carcinoma của bóng Vater. CA 19- 9 với độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 87%, không đủ độ nhạy để phát hiện sớm; những giá trị này tăng cũng được phát hiện ở viêm tụy và viêm đường mật cấp và mạn tính. Điểm đột biến ở codon 12 của gen tạo u *Ki- ras* được phát hiện ở 70- 100% bệnh nhân.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Với carcinoma đầu tụy, chụp phim hàng loạt đường tiêu hóa trên có thể cho thấy có sự giãn rộng của quai tá tràng, những bất thường niêm mạc của tá tràng, thay đổi từ phù nề đến xâm lấn hoặc loét, hoặc co thắt, hoặc chèn ép. Siêu âm không có giá trị vì có sự cản trở của khí trong ruột. CT cản quang (Dynamic contrast spiral CT) và MRI sẽ phát hiện khối u trên 80% các trường hợp và có giá trị trong việc mô tả sự lan rộng của khối u và cho phép chọc hút kim mảnh qua da để nghiên cứu tế bào học cùng những mốc của khối u. Chụp động mạch mạc treo tràng trên và động mạch bụng chọn

lọc có thể phát hiện sự xâm lấn vào mạch của khối u, một dấu hiệu chống chỉ định phẫu thuật cắt bỏ, nhưng nó ít được sử dụng rộng rãi do có những ưu điểm của CT cản quang và siêu âm nội soi, là những phương pháp chính xác nhất để phát hiện sự xâm lấn tĩnh mạch hoặc dạ dày. ERCP có thể làm rõ khi MRI hoặc CT chưa rõ bằng cách mô tả hệ thống ống tụy hoặc xác định khối u đường mật hoặc bóng Vater. Khi có tắc nghẽn tĩnh mạch lách thì sẽ có giãn tĩnh mạch dạ dày hoặc lách to; giãn tĩnh mạch dạ dày được xác định qua nội soi, siêu âm nội soi hoặc chụp mạch.

Sự phân giai đoạn của hệ phân loại TNM bao gồm:

T1: Khối u giới hạn ở tụy (T1a nếu < 2cm, T1b nếu > 2cm);

T2: Sự lan rộng vào tá tràng, ống mật hoặc mô quanh tụy;

T3: Sự lan rộng vào dạ dày, lách, đại tràng, hoặc những mạch máu lớn liền kề.

Điều trị

Thăm dò ổ bụng thường là cần thiết khi không thể chẩn đoán tế bào học hoặc nếu có thể tiến hành cắt bỏ, chiếm khoảng 70% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có khối u khu trú ở đầu tụy và không có hoàng đảm thì có thể sử dụng soi ổ bụng để phát hiện những di căn gan hoặc màng bụng rất nhỏ và vì vậy nên tránh cắt bỏ. Phẫu thuật cắt bỏ tụy tiệt căn được chỉ định cho những tổn thương thực sự giới hạn ở đầu tụy, vùng quanh bóng Vater và tá tràng (T1, N0, Mo). Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 20- 25% ở nhóm này và cao tới 40% ở những bệnh nhân có bờ cắt bỏ âm tính và không có tổn thương hạch bạch huyết. Xạ trị liệu và hóa trị liệu bổ trợ có thể có lợi. Khi không thể tiến hành cắt bỏ thì mở thông túi mật- hỗng tràng hoặc đặt lưới (stent) ống mật chủ qua nội soi được tiến hành để làm giảm hoàng đảm. Nối thông dạ dày- hỗng tràng cũng được thực hiện nếu có tắc nghẽn tá tràng có khả năng phát triển sau này; đặt lưới tá tràng để tự làm rộng qua nội soi có thể là thuận lợi. Tia xạ kết hợp và hóa trị liệu có thể được áp dụng để giảm nhẹ triệu chứng của ung thư còn hạn chế ở tụy không thể cắt bỏ. Hóa trị liệu gây thất vọng đối với ung thư tụy di căn dù kết quả cải thiện đã được ghi nhận với gemcitabin. Phong bế đám rối thần kinh bụng hoặc cắt dây thần kinh tạng qua nội soi ngực có thể làm giảm đau

Tiên lượng

Carcinoma tụy, đặc biệt ở thân hoặc đuôi tụy, có tiên lượng xấu. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm được ghi nhận thay đổi từ 2- 5%. Những tổn thương của bóng Vater có tiên lượng tốt hơn, với tỷ lệ sống sót sau cắt bỏ 5 năm được ghi nhận là 20- 40%. Ở những bệnh nhân được chọn lựa cẩn thận thì cắt bỏ ung thư đầu tụy có thể tiến hành được và kết quả sống sót vừa phải.

Rối loạn nước- điện giải 4

BS. Toshihiro Okuda, TS. Kyoshi Kurokawa, BS. Maxine A.Papadakis
ThS. Nguyễn Văn Bàng

CHẨN ĐOÁN RỐI LOẠN NƯỚC- ĐIỆN GIẢI

Tiếp cận bệnh nhân

A. Bệnh sử và thăm khám

1. Những biến động khối lượng dịch trong cơ thể

Hỏi và khám có thể sẽ xác định được các nguyên nhân làm biến loạn khối lượng dịch trong cơ thể. **Quá tải dịch** thể hiện là tăng cân, phù, cổ trướng. Cần phân biệt phù khu trú do chèn ép với bệnh toàn thân (suy tim sung huyết, xơ gan, thận hư). Cần hỏi kỹ về việc dùng nhiều muối hoặc các thuốc tác động lên hệ renin- angiotensin (các thuốc ức chế men chuyển, ức chế tổng hợp postaglandin, chẹn kênh calci, các mineralocorticoid). **Mất dịch** sẽ có biểu hiện sụt cân, khát nhiều, khô niêm mạc. Nhịp tim nhanh dù nghỉ ngơi, hạ huyết áp do tư thế, sốc. Nguyên nhân gồm nôn, ỉa chảy, dùng thuốc lợi tiểu, bệnh thận, bệnh đái tháo đường hoặc đái tháo nhạt, kiệt nước do uống ít nước trong bệnh tâm thần, mất nước do ra quá nhiều mồ hôi, sốt cao.

B. Thăm dò sâu hơn

Việc điều trị rối loạn nước- điện giải thường dựa vào: (1) đánh giá tổng lượng dịch trong cơ thể và sự phân bố dịch, (2) nồng độ điện giải, (3) độ thẩm thấu máu. Biến đổi liên tiếp trọng lượng là dấu hiệu chắc chắn nhất của sự thay đổi nhanh về cân bằng dịch trong cơ thể.

1. Nước

Bảng 4- 1 trình bày sự khác nhau về tổng lượng dịch trong cơ thể của nam và nữ theo tuổi.

2. Điện giải

Bảng 4- 2 trình bày nồng độ bình thường của các chất điện giải trong máu.

3. Độ thẩm thấu máu

Bình thường là 285- 295 mosm/kg được tính theo công thức sau:

$$\textbf{Độ thẩm thấu} = 2\,(Na^{+}\ mEq/L + \frac{\text{glucose mg\%}}{18} + \frac{\text{BUN mg\%}}{2,8})$$

(1mosm glucose tương đương 180 mg/L, 1 mosm urê nitơ tương đương 28 mg/L).

Nồng độ các chất hòa tan thường được đo bằng độ thẩm thấu. Số phần tử trong dung dịch (tức là các thành phần sinh thẩm thấu như các phân tử hay các ion) sẽ tạo nên độ thẩm thấu. Mỗi phần tử là 1 đơn vị, cho nên nếu một chất ở dưới dạng ion thì mỗi ion sẽ có giá trị tương đương một phân tử không điện phân. Hơn nữa, khả năng thấm của các hạt qua màng tế bào sẽ cho biết xem nó có tác động như một thành phần sinh thẩm thấu hay không. Những hạt không thẩm thấu tạo nên áp lực thẩm thấu mà không tạo độ thẩm thấu là yếu tố gây khát và gây giải phóng ADH. Những chất dễ thấm qua màng tế bào (như urê, ethanol) không có hiệu quả thẩm thấu nên không làm chuyển dịch nước trong các khoang cơ thể. Ví dụ: glucose ở dạng hòa tan không tạo ion, nên 1 mmol glucose có nồng độ thẩm thấu là 1 mosm/kg H_2O. Còn 1 mmol muối NaCl tạo thành 2 ion trong nước (1 ion Na^+ và 1 ion Cl^-) nên có nồng độ thẩm thấu là 2 mosm/kg H_2O. Osm/ kg H_2O là độ thẩm thấu.Osm/L dịch là tính thẩm thấu.Trong cơ thể, 2 đại lượng này tương đương nhau và có thể dùng thay thế lẫn nhau được.

C. Biểu hiện lâm sàng

Nhiều trường hợp rối loạn điện giải không gây triệu chứng gì. Tuy nhiên, khi nồng độ natri máu thay đổi nhiều, có thể gây đờ đẫn, yếu, lú lẫn, cuồng sảng, co giật. Thường thì các biểu hiện này hay bị nghĩ nhầm là do rối loạn chuyển hóa hoặc bệnh lý hệ thần kinh gây nên. Tăng hay hạ kali, hạ phosphat máu có thể gây yếu cơ, lú lẫn, co giật và hôn mê có thể xảy ra khi tăng calci máu nặng. Đo các chất điện giải (natri, kali, clo, bicarbonat, calci, magnesi, phospho) phải được tiến hành ở bất cứ người bệnh nào có các triệu chứng thần kinh cơ, dù rất mơ hồ.

Bảng 4- 1. Tổng lượng nước theo lứa tuổi. Tính theo phần trăm trọng lượng cơ thể

Tuổi	Nam	Nữ
18- 40	60%	50%
40- 60	60-65%	50-40%
> 60	50%	40%

ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ RỐI LOẠN ĐIỆN GIẢI, THĂNG BẰNG TOAN-KIỀM

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ NATRI

1. HẠ NATRI MÁU (< 130 mEq/L)

Hạ natri máu là rối loạn điện giải phổ biến nhất ở bệnh nhân điều trị tại bệnh viện, chiếm khoảng 2% số bệnh nhân. Việc đầu tiên cần làm là định lượng natri máu (bảng 4- 1).

Natri niệu

Đo natri niệu giúp phân biệt hạ natri máu tại thận hay ngoài thận. Mức natri niệu > 20 mEg/L là mất muối qua thận (lợi tiểu, ức chế men chuyển, thiếu ADH, bệnh thận mất muối). Natri niệu < 10 mEg/L hoặc mức bài xuất natri riêng phần < 1% (trừ khi dùng lợi tiểu), chứng tỏ thận giữ natri để bù cho mất dịch ngoài thận như nôn, tiêu chảy, ra mồ hôi, ứ đọng trong các khoang cơ thể như dịch cổ trướng.

Cách tính độ bài xuất natri hay urê riêng phần qua mẫu nước tiểu lấy bất kỳ (U) và mẫu máu để đo natri (hoặc urê) (P) và creatinin (Cr) đồng thời.

$$\text{FE (Na)} = \frac{\text{(U/P) Na}}{\text{(U/P) Cr}} \times 100$$

Hạ natri máu đẳng trương

Khi tăng lipid máu hoặc tăng protein máu, tăng lipid (các chylomicron, triglycerid, trừ cholesterol) và protein (> 10g%) sẽ chiếm một tỷ lệ lớn bất thường của huyết tương. Tính thẩm thấu vẫn bình thường vì các đại lượng cấu thành nó không biến đổi. Nhưng vì giảm tổng lượng nước chứa natri nên có sự giảm tổng lượng Na cơ thể. Vì nồng độ Na máu không đổi, nên tăng lipid hay protein máu gây hạ natri máu giả. Hiện nay ở Mỹ, các phòng thí nghiệm đều có trang thiết bị dụng cụ đo natri máu bằng điện cực ion đặc hiệu để tránh hiện tượng này.

Hạ natri máu nhược trương

Đây là hạ natri máu thực sự. Vì thận có khả năng đào thải nước không điện giải rất lớn, tới 20- 30L/ngày khi mức lọc cầu thận bình thường (100 lit/ngày), nên về mặt lý thuyết, phải uống đến > 30 lit/ngày mới gây được hạ natri máu. Tuy nhiên trong thực tế, thường thấy có tổn thương khả năng bài xuất dịch không điện giải của thận (suy thận, tiết quá mức ADH) khi natri máu hạ.

Bảng 4- 2. Trị số bình thường và con số chuyển đổi[1]

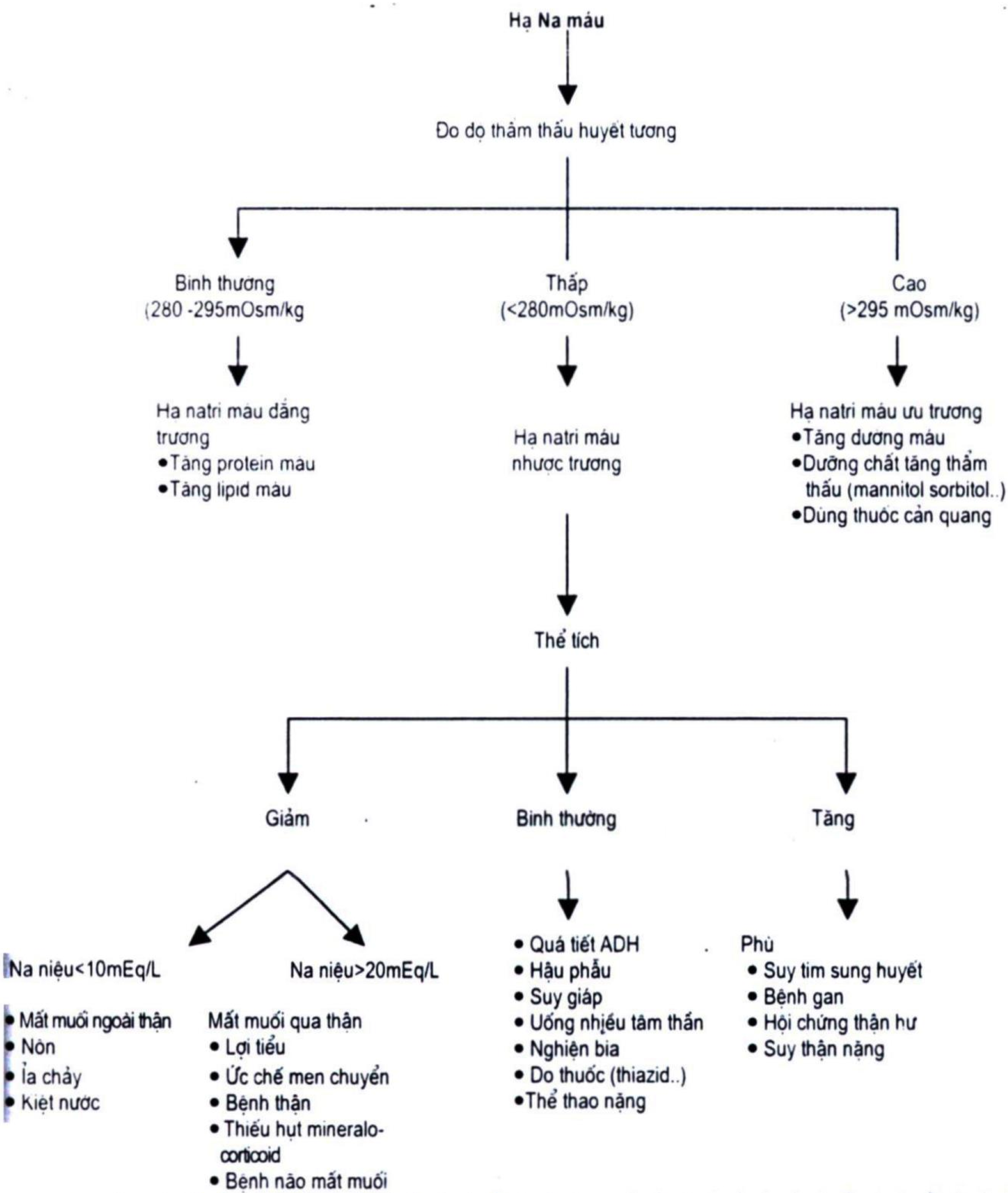
	Trị số bình thường	Giá trị chuyển đổi
Na^+	135 - 145 mEq/L	23mg = 1mEq
K^+	3,5 - 5 mEq/L	39mg = 1mEq
Cl^-	98 - 107 mEq/L	36mg = 1mEq
HCO_3^-	22 - 28 mEq/L	61mg = 1mEq
Ca^{++}	8,5 - 10,5 mg%	40mg = 1mEq
Phospho	2,5 - 4,5 mg%	31mg = 1mEq
Mg^{++}	1,8 - 3,0 mg%	24mg = 1mEq
Độ thẩm thấu	280 - 295 mOsm/kg	

[1] Được phép trích có sửa đổi theo Cogan MG, 1991 từ Fluid and Electrolytes: Physiology and pathophysiology Appleton y Lange, 1991.

A. Hạ natri máu nhược trương- giảm thể tích

Hạ natri máu kèm mất dịch ngoại bào gặp trong các bệnh mất dịch tại thận hay ngoài thận (hình 4- 1). Tổng lượng natri có thể sẽ giảm. Để duy trì thể tích trong lòng mạch, cơ thể tăng tiết ADH và nước không có điện giải sẽ được giữ lại. Cơ chế điều hòa để đảm bảo thể tích lòng mạch sẽ được tăng cường để duy trì độ thẩm thấu bình thường. Sự mất muối và nước sẽ được thay thế bằng mất nước đơn thuần. Độ thanh thải natri riêng phần thấp (<0,5%) cùng với độ thanh thải urê riêng phần thấp (<55%) là chứng cớ chắc

chắn nhất cho việc xác định hiệu quả liệu pháp dùng muối. Hạ natri gặp trong các bệnh lý nội sọ gây mất muối qua thận. Khác với hội chứng bài tiết ADH quá mức, những bệnh nhân này thiếu dịch mà nồng độ ADH máu vẫn cao một cách bất thường. Qua quan sát các trường hợp xuất huyết dưới màng nhện chứng tỏ hội chứng mất muối do não là do não bài tiết quá mức peptid bài natri niệu kèm theo ức chế bài tiết aldosteron.



Hình 4- 1. Đánh giá hạ natri máu qua độ thẩm thấu máu

Điều trị bằng cách: thay thế lượng dịch mất bằng truyền muối đẳng trương hay bán đẳng trương (4,5‰) hoặc Ringer lactat. Tốc độ truyền cần điều chỉnh để tránh tổn thương não vĩnh viễn (xem dưới). Có thể dùng corticoid nếu có khả năng hạ corticoid máu (xem chương 9 phần nhược năng tuyến thượng thận).

B. Hạ Na máu nhược trương- thể tích bình thường

Trong thể này, để chẩn đoán đúng, cần định lượng độ thẩm thấu niệu (hình 4- 1) phối hợp với Na niệu.

1. Các hội chứng trên lâm sàng

a. Hội chứng tiết ADH quá mức (SIADH) (bảng 4- 3)

Hạ Na máu kích thích bài tiết ADH, nên chỉ chẩn đoán là SIADH khi thể tích không biến loạn. Ở đây bài tiết ADH là không phụ thuộc vào độ thẩm thấu hay các kích thích sinh lý khác của thể tích. Bình thường, sự điều hòa bài tiết ADH là do hệ thần kinh trung ương (TKTW) và cơ quan cảm thụ áp lực trong lồng ngực. Cho nên, khi có các rối loạn hệ TKTW (cả về cấu trúc, chuyển hóa lẫn tâm thần) và ở phổi, sẽ xuất hiện SIADH. Ngoài ra, một số bệnh như u tế bào bé ở phổi cũng tăng tổng hợp ADH. Một số thuốc (như fluoxetin dùng trong lão khoa) cũng có thể làm tăng tổng hợp hoặc tăng cường tác dụng ADH.

(1) Các kiểu SIADH

(a) Bài tiết ngẫu nhiên, không tùy thuộc sự điều hòa của thẩm thấu, gặp trong u phổi, bệnh thần kinh trung ương.

(b) Thay đổi ngưỡng thẩm thấu. Trong thể này, sự tiết ADH vẫn bị ức chế khi áp lực thẩm thấu máu rất thấp, nhưng có sự giảm ngưỡng điều hòa tiết ADH của độ thẩm thấu máu, nên ADH vẫn được bài tiết dù độ thẩm thấu máu thấp < 280 mosm/kg. Độ pha loãng nước tiểu vẫn đảm bảo, nhưng độ thẩm thấu máu thấp hơn bình thường. Thể này hay gặp ở người già, bệnh phổi, lao, suy dinh dưỡng. Khi có thai, ngưỡng điều hòa tiết ADH cũng có thể hạ 10 mosm/kg nước.

(c) Thất thoát ADH. Trong một số trường hợp như vỡ nền sọ, có thể làm thất thoát một lượng nhỏ ADH, nhưng điều hòa tiết ADH qua độ thẩm thấu máu vẫn đảm bảo.

Bảng 4 - 3. Nguyên nhân gây SIADH

Rối loạn thần kinh trung ương

- Chấn thương sọ.
- Đột quỵ
- Xuất huyết não, màng não.
- U não.
- Ứ nước não thất.
- Viêm não, viêm màng não.
- Loạn thần cấp tính.
- Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp tính, từng đợt.

Bệnh phổi

- Lao phổi
- Viêm phổi
- Nấm aspergillus phổi
- Giãn phế quản
- U phổi
- Thở máy áp lực dương

Các bệnh ác tính

- Carcinoma phế quản, tụy, tiền liệt tuyến.
- Carcinoma tế bào thận, u đại tràng, u tuyến ức.
- Sarcom xương, u lympho ác tính, bệnh bạch cầu cấp.

Các thuốc

- Thuốc tăng sản xuất ADH
 - Thuốc chống trầm cảm: amtriptylin, fluoxetin...
 - Thuốc chống ung thư: cyclophosphamid, vincristin
 - Carbamazepin, clofibrat
 - Các thuốc an thần kinh: haloperidol, thiothixen
- Thuốc tăng hoạt ADH
 - Carbamazepin
 - Clopropamid, tolbutamid.
 - Cyclophosphamid.
 - Các thuốc chống viêm không steroid
 - Somatostatin và chất tương tự

Các nguyên nhân khác

- Hậu phẫu
- Đau
- Sang chấn tâm lý (stress)
- Có thai
- AIDS

(2) Đặc điểm lâm sàng

SIADH có những biểu hiện đặc trưng sau:

(1) Hạ Na máu

(2) Giảm độ thẩm thấu máu (<280 mosm/kg)

trong khi tăng độ thẩm thấu niệu (>150 mosm/kg)

(3) Không có các bệnh gan, thận

(4) Chức năng thượng thận và tuyến giáp bình thường.

(5) Na niệu > 20 mEq/L.

Tăng thải Na qua nước tiểu là để bù trừ việc hơi tăng thể tích do tăng ADH. Các cơ chế điều hòa bài tiết Na khi có tăng thể tích ngoại bào vẫn bình thường nên làm tăng Na niệu. Việc ứ nước ngoại bào nhẹ, không đủ để gây ra các hậu quả lâm sàng như tăng thể tích máu, tăng huyết áp, phù. Một số biểu hiện khác của SIADH gồm urê nitơ máu (BUN) giảm < 10 mg% và giảm uric máu (< 4 mg%), do hòa loãng và do tăng đào thải. Nếu có tăng BUN là chứng tỏ có giảm thể tích máu và cho phép loại trừ chẩn đoán SIADH.

b. Hạ Na máu sau mổ

Thường xảy ra trong 2 ngày đầu sau mổ, nhất là ở người tiền mãn kinh.

Đa số là do truyền nhiều dịch nhược trương trong khi cơ thể vẫn bị kích thích tiết ADH do đau đớn sau mổ và vẫn bài xuất nước tiểu ưu trương. Bệnh nhân hồi tỉnh bình thường sau mổ. Nhưng từ ngày thứ 2 xuất hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, co giật thậm chí ngừng thở. Xét nghiệm Na máu thấp < 110 mEq/L. Người tiền mãn kinh hay bị bệnh gấp 25 lần người đã mãn kinh, chứng tỏ vai trò gây bệnh của nội tiết tố nữ. Đôi khi hạ Na máu là do hấp thu nước trực tiếp từ tử cung do việc tưới rửa nội mạc bằng dung dịch nhược trương hoặc rửa niệu đạo liên tục sau khi cắt tuyến tiền liệt. Ở các bệnh nhân này, hạ Na máu có thể gây run giật, hạ thân nhiệt hoặc hạ O_2 máu ngay trong khi mổ, hoặc đau đầu, buồn nôn, nôn ngay khi vừa hồi tỉnh.

c. Suy giáp trạng

Thường thì suy giáp ít khi gây triệu chứng hạ Na máu, nhưng khi Na máu < 110 mEq/L, triệu chứng có thể xuất hiện. Cơ chế hạ Na máu ở đây có thể do cả tăng ADH và biến loạn chức năng bài xuất nước ở thận.

d. Cuồng uống tâm thần và nghiện bia

Uống quá nhiều nước (thường là > 10L/ngày) có thể gây hạ natri máu. Cơ thể thải nhiều natri qua thận để duy trì tình trạng cân bằng thể tích, nên natri niệu thường cao (> 20 mEq/L) nhưng khác với hội chứng quá tiết ADH, là ADH máu thường giảm. Độ thẩm thấu niệu thường thấp (< 300 mosm/kg) do cơ thể thải nước tự do qua thận. Hạ Na máu do đợt tăng tiết bột phát ADH có thể xuất hiện ở người bệnh hưng trầm cảm có đợt cuồng uống. Cuồng uống tâm thần gặp ở những người có bệnh tâm thần uống các thuốc làm rối loạn bài xuất nước. Uống quá nhiều bia là loại dịch có rất ít natri (<5 mEq/L) cũng gây hạ natri máu nặng, nhất là ở những người đã có xơ gan nên thường đã có tăng ADH và giảm mức lọc cầu thận sẵn.

e. Phản ứng đặc ứng thuốc lợi niệu

Ngoài hạ natri do mất dịch khi dùng thuốc lợi niệu, hạ natri do tự bản thân thuốc lợi niệu gây nên (chủ yếu là khi dùng thiazid) ít gặp hơn, nhưng thường là rất nặng. Hội chứng này chủ yếu gặp ở phụ nữ khỏe mạnh cao tuổi (> 70 tuổi). Mất nước nặng xuất hiện ngay sau vài ngày dùng thuốc. Có lẽ hạ natri ở đây là do phối hợp cả cơ chế mất muối qua thận lẫn giữ nước.

f. Phản ứng đặc ứng của thuốc ức chế men chuyển

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây cuồng uống tâm thần và tăng tiết ADH, làm hạ natri máu nặng. Vì vậy, khi thấy bệnh nhân đang dùng thuốc này mà uống nhiều thì cần theo dõi sát nồng độ natri- máu.

g. Hạ natri máu do hoạt động thể lực quá nặng kéo dài

Khi hoạt động nặng kéo dài (như chạy Marathon) có thể bị hạ natri máu do uống nhiều và tiếp tục sản xuất ADH. Động mạch thân tạng thiếu máu làm chậm quá trình hấp thu lượng nước nhược trương mà các nhà thể thao uống khi hoạt động nặng. ADH tiếp tục sản xuất ra sẽ gây giữ nước. Ngoài ra, các thuốc chống viêm mà những người này thường dùng cũng góp phần giữ nước làm hạ natri máu.

2. Điều trị

a. Hạ natri có biểu hiện lâm sàng

Thường xuất hiện triệu chứng khi natri máu < 120 mEq/L. Nhưng nếu có triệu chứng thần kinh xuất hiện, thì cần điều chỉnh ngay, dù là nồng độ natri chưa giảm nặng.

(1) Tốc độ và lượng muối cần thiết. Khi truyền nhanh một lượng muối (> 1 mEq/L/giờ, hoặc tăng quá 25 mEq/L trong ngày đầu, có thể gây tiêu myelin cầu não. Ngoài ra, các tình trạng gây thiếu oxy máu hoặc thiếu oxy tổ chức cũng góp phần làm tiêu myelin trọng hạ natri máu nặng. Vì vậy, cách hợp lý nhất là cần điều chỉnh sao cho nồng độ natri máu không tăng quá 1- 2 mEq/L hoặckhông quá 25-30 mEq/L trong 2 ngày đầu, và khi biểu hiện thần kinh đã giảm cần giảm tốc độ điều chỉnh xuống còn 0,5- 1 mEq/L/giờ. Mục tiêu cơ bản là đạt được nồng độ natri máu trong khoảng 125- 130 mEq/L. Điều chỉnh nhanh hơn là bất hợp lý và có hại.

(2) Dung dịch muối cộng với furosemid. Khi bệnh nhân hạ natri máu có triệu chứng thường được điều trị bằng dung dịch muối ưu trương 3% phối hợp với furosemid. Nếu chỉ dùng muối mà không kèm theo lợi niệu ở người có hội chứng tiết quá mức ADH, nồng độ natri máu có tăng lên tạm thời, nhưng sẽ mất nhiều muối. Nếu cho thêm 0,5- 1 mg/kg furosemid tiêm tĩnh mạch thì thận sẽ không thể cô đặc được nước tiểu, dù có nồng độ ADH cao. Như vậy, với cách điều trị bằng dung dịch muối 3% và furosemid, cơ thể sẽ bài xuất nước tiểu đẳng trương và thải được nước tự do. Dung dịch muối 3% chứa 513 mEq/L. Để biết cần bù bao nhiêu, cần đo nồng độ natri niệu từng thời điểm sau khi tiêm furosemid. Thường là truyền ngay 1- 2 ml/kg/giờ, sau đó điều chỉnh liều theo lưu lượng và nồng độ natri niệu. Ví dụ, sau khi đã tiêm furosemid, lưu lượng nước tiểu là 400 ml/giờ và có nồng độ natri niệu là 100 mEq/L, như vậy sẽ mất 40 mEq natri, nên phải bù thêm 78 ml dung dịch muối 3%. Lượng nước tự do đào thải ra là khoảng 1% tổng lượng nước cơ thể, nên có thể mong đợi natri máu tăng lên khoảng 1- 1,5 mEq/L/giờ. Cần kiểm tra natri máu 4 giờ/lần và theo dõi lâm sàng sát sao.

b. Hạ natri máu chưa có triệu chứng

Chỉ cần điều chỉnh chậm, không có 0,5 mEq/L/giờ. Đối với bệnh nhân có sự thay đổi ngưỡng thẩm thấu, không có biện pháp điều trị đặc biệt nào.

(1) Hạn chế nước: không quá 0,5- 1 L/ngày. Natri máu sẽ trở về bình thường sau nhiều ngày.

(2) Dung dịch muối 9‰ có thể dùng khi natri máu < 120 mEq/L. Cần bù lượng natri và kali mất qua nước tiểu.

(3) Demeclocyclin: liều 300- 600 mg, ngày 2 lần, là thuốc ức chế tác dụng của ADH ở ống lượn xa, nên có thể dùng cho những người không thể nhịn uống hoặc buộc phải dùng dung dịch để đưa thuốc khác vào cơ thể. Thường sau 1 tuần mới có tác dụng. Ở người xơ gan, dùng thuốc này có thể làm tăng suy thận.

(4) **Fludrocortison:** có thể dùng trong trường hợp mất muối do nguyên nhân trung ương.

C. Hạ natri máu nhược trương quá tải dịch

Trường hợp này thường gặp khi có phù như trong suy tim, sung huyết, xơ gan, thận hư, suy thận nặng (xem hình 4- 1). Trong suy tim, hạ natri máu có tiên lượng xấu, hơn một nửa số bệnh nhân này tử vong trong vòng 1 năm. Dù có tăng tổng lượng dịch trong cơ thể nhưng do ứ ngoài tế bào nên cơ quan cảm thụ áp lực vẫn cảm nhận là thiếu dịch, vì vậy cơ thể vẫn tiếp tục tăng tiết ADH và aldosteron, làm ứ muối và nước thêm. Thường có natri niệu thấp < 10 mEq/L nếu bệnh nhân chưa dùng lợi niệu.

Điều trị

A. Hạn chế dịch

Điều trị hạ natri máu bằng cách điều trị bệnh nguyên và hạn chế dịch (< 1- 2 L/ngày).

B. Thuốc lợi niệu

Để thúc đẩy thải nước, nhưng vì thuốc có thể làm nặng tình trạng hạ natri máu, nên bệnh nhân cần hết sức lưu ý không uống nhiều nước.

C. Dung dịch muối 3%

Thường là chống chỉ định vì gây nguy hiểm. Tuy nhiên, nếu hạ natri máu quá nặng (< 110 mEq/L) và xuất hiện dấu hiệu thần kinh trung ương, có thể phải truyền một lượng nhỏ (100- 200 ml) dung dịch muối 3% phối hợp với lợi niệu. Nên sử dụng biện pháp lọc máu cấp cứu.

Hạ natri máu- ưu trương máu

Tình trạng này gặp trong hôn mê do đái tháo đường. Khi đường máu tăng đột ngột, nước sẽ bị hút ra khỏi tế bào, làm hòa loãng máu. Khi đường máu vượt quá 2 g/L, thì cứ tăng 1g/L sẽ làm natri máu giảm 1,6 mEq/L. Đây không phải là giả hạ natri máu, vì rõ ràng là nồng độ natri máu giảm. Trong một số trường hợp truyền dịch ưu trương như mannitol cũng gây bệnh cảnh tương tự.

Hạ natri máu trong AIDS

Có đến 50% bệnh nhân AIDS nằm viện và 20% bệnh nhân AIDS ngoại trú

bị hạ natri máu kèm theo viêm phổi hoặc viêm màng não. Nếu hạ natri ngay khi vào viện thì đó là do mất qua đường tiêu hóa. Còn nếu hạ natri máu xảy ra trong quá trình nằm viện thì thường là do tăng tiết ADH quá mức. Đôi khi là do suy thượng thận, hạ renin và hạ aldosteron máu, hoặc do HIV làm tổn thương khả năng hấp thu natri của thận. Nếu bệnh nhân có tiêu chảy do suy thượng thận, thường có hạ kali máu kèm theo. Cần thử chức năng tuyến thượng thận bằng cách kích thích bằng ACTH để kiểm tra tác dụng giữ muối. Các bệnh nhân bị hạ aldosteron máu và nồng độ renin máu thấp thường đáp ứng tốt với ACTH nhưng vẫn giữ nồng độ aldosteron máu thấp.

2. TĂNG NATRI MÁU

Ở người bình thường, cảm giác khát giúp tránh bị tăng natri máu (>145 mEq/L). Chính vì vậy, tăng natri máu chỉ gặp trong trường hợp bệnh chính (mất nước, dùng lactulose hay mannitol, đái tháo nhạt do thận hay do não) và người bệnh không tự uống nước được, chủ yếu là khi người bệnh rối loạn tri giác hoặc phẫu thuật vùng họng. Đôi khi gặp tăng natri máu do dùng quá nhiều muối. Tăng natri trong hội chứng cường aldosteron tiên phát thường nhẹ và ít khi gây triệu chứng lâm sàng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Nếu có mất nước, những biểu hiện điển hình là hạ huyết áp khi thay đổi tư thế và thiểu niệu. Nếu nặng, gây tăng độ thẩm thấu máu, có thể gây sảng và hôn mê.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Độ thẩm thấu niệu tăng > 400 mosm/kg

Do chức năng giữ nước của thận được kích hoạt.

a. Mất ngoài thận: khi mất quá nhiều dịch nhược trương qua mồ hôi, do hoạt động thể lực quá mạnh, do mất qua phân, mà lượng nước uống bù không đủ, sẽ xuất hiện tăng natri máu. Khi dùng các thuốc tẩy thẩm thấu như lactulose, cũng sẽ gây mất nhiều nước qua phân và gây tăng natri máu.

b. Mất qua thận. Tăng đường máu trong bệnh đái tháo đường có thể gây tình trạng giả hạ natri máu (xem trên), còn mất dịch từ từ do tác dụng lợi niệu thẩm thấu của đường niệu lại gây tăng natri máu thực sự. Dùng mannitol hoặc urê cũng gây tác dụng tương tự.

2. Trường hợp độ thẩm thấu niệu giảm < 250 mosm/kg

Đây là biểu hiện đặc trưng của tình trạng đái nhạt, kể cả do thận lẫn do tuyến yên. Đái nhạt do thận khi dùng các thuốc có lithium hay demeclocyclin, sau khi phẫu thuật tắc đường tiết niệu dài ngày, trong bệnh viêm thận kẽ là do mất nhạy cảm với ADH. Hạ calci hay hạ kali máu, nếu có, cũng làm tăng tình trạng bệnh này.

Điều trị

Điều trị chủ yếu là điều trị nguyên nhân và bù dịch, bù điện giải khi cần. Để chống lại độ thẩm thấu cao của máu, tế bào não phải tự tổng hợp các chất hòa tan, gọi là các chất tạo thẩm thấu tự sinh, để hút nước từ ngoài vào tế bào não, chống teo tế bào não. Hiện tượng này bắt đầu xuất hiện sau 4- 6 giờ kể từ khi mất nước ưu trương và diễn ra sau nhiều ngày để đạt đến tình trạng cân bằng. Nếu điều trị tăng natri máu một cách quá nhanh, độ thẩm thấu trong tế bào não sẽ cao hơn ngoài huyết tương, làm nước đi vào tế bào não, gây trương phù tế bào não và tổn thương chức năng tế bào thần kinh. Vì vậy, việc điều trị phải từ từ trong 48 giờ, làm sao cho natri máu hạ không quá 1 mEq/L/giờ. Có thể phải bổ sung thêm cả kali, phospho và các điện giải khác, tuỳ theo kết quả điện giải đồ.

A. Chọn loại dịch

1. Nếu tăng natri máu kèm mất nước

Cần dùng dung dịch muối đẳng trương 9‰ để điều trị tình trạng mất nước nặng và tăng độ thẩm thấu máu, vì nồng độ natri trong dung dịch 9‰ là 308 mEq/L, thấp hơn trong huyết tương. Cần tiếp tục điều trị bằng dung dịch muối 4,5‰ để bù lượng dịch mất. Nếu mất nước nhẹ, chỉ cần dùng dung dịch muối 4,5‰ pha lẫn đường 5%.

2. Nếu tăng natri máu không kèm mất nước

Uống nước, hoặc truyền đường 5% sẽ giúp tăng bài xuất natri qua nước tiểu. Nếu sức lọc cầu thận giảm, có thể dùng lợi niệu để làm tăng thải muối qua thận, nhưng sẽ phải bù nhiều nước hơn.

3. Nếu tăng natri máu có tăng khối lượng dịch cơ thể

Thường dùng dung dịch đường 5% để hạ độ thẩm thấu máu, nhưng như vậy sẽ làm tăng thể tích lòng mạch. Vì thế, cần dùng furosemid để tăng thải lượng muối thừa (0,5- 1 mg/kg tĩnh mạch). Nếu suy thận, cần lọc máu ngoài thận.

B. Cách tính lượng dịch cần bù

Khi tính dịch bù, cần tính cả lượng dịch mất và lượng dịch cần cho nhu cầu hàng ngày, để điều chỉnh cho đủ.

1. Tăng natri máu cấp tính

Khi mất nước nhanh mà mất ít điện giải hơn, sẽ giống như tình trạng sụt cân. Lúc đầu có thể dùng dung dịch đường 5%, nhưng về sau, cần phối hợp với muối 4,5‰ trong điều trị.

2. Tăng natri máu mạn tính

Cần tính lượng dịch bù để đưa độ thẩm thấu máu về bình thường. Tổng lượng dịch (TLD) (bảng 4- 1) tương ứng với khối cơ nên thường sẽ giảm dần ở người già, người gầy teo đét, khi mất muối, và ở phụ nữ thấp hơn ở nam giới. Tổng lượng nước hiện có tương đương 0,4- 0,6 thể trọng.

$$\text{Lượng dịch cần bù (lít)} = \text{TLD hiện thời} \times \frac{[Na^+] - 140}{140}$$

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ KALI MÁU

1. HẠ KALI MÁU

Tổng lượng kali trong cơ thể là 50 mEq/kg; trên 95% lượng đó nằm trong tế bào. Khi nồng độ kali máu thấp dưới 4 mEq/L, thì cứ hạ 1 mEq/L kali máu sẽ làm thiếu hụt 4- 5 mEq/kg tổng lượng kali của cơ thể. Hạ kali máu có thể là do cung cấp không đủ, do chuyển dịch vào nội bào, do mất kali qua thận, qua phân hoặc do nhiều yếu tố trên phối hợp (bảng 4- 4).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Hạ kali máu nhẹ và vừa thường có triệu chứng yếu cơ, mệt mỏi, chuột

rút. Có thể bị táo bón hoặc tắc ruột cơ năng do yếu cơ trơn. Khi hạ kali máu nặng (<2,5 mEq/L) sẽ có các dấu hiệu nhẽo cơ, giảm phản xạ gân xương, têtani, tiêu cơ vân.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể gặp ST chênh xuống, sóng T thấp và giãn rộng, xuất hiện sóng U hoặc ngoại tâm thu thất trên điện tâm đồ. Hạ kali máu còn có thể gây tăng độc tính của digitalis.

Sinh lý bệnh học và chẩn đoán

Hạ kali có thể là do kali từ máu chuyển vào nội bào, do mất kali qua các con đường ngoài thận (hoặc cung cấp thiếu), hay mất qua thận. Kali sẽ tăng cường vào tế bào khi dùng insulin và đường, khi dùng các thuốc kích thích hệ beta- adrenergic; còn thuốc giống alpha- adrenergic thì ức chế kali vào tế bào. Những tác dụng của các loại thuốc kể trên đều rất thoáng qua. Ở bệnh nhân bị chấn thương, có đến 50- 60% có hạ kali máu nhẹ tự hồi phục, có lẽ do tăng tiết adrenalin. Khi mất kali ngoài thận (tiêu chảy, nôn), nồng độ kali niệu thấp (< 20 mEq/L); còn nồng độ > 40 mEq/L chứng tỏ mất kali qua thận (dùng corticoid, hội chứng Bartter, hội chứng Liddle). Gần đây, người ta phát hiện các biến dị gen khác nhau có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa nước, điện giải nói chung và kali nói riêng (bảng 4- 5). Hạ kali do cam thảo do ức chế men 11β–hydroxysteroid dehydrogenase là men bất hoạt cortisol, nên giải phóng cortisol để gắn vào các thu thể aldosteron gây tác dụng giống aldosteron.

Điều trị

Cách điều trị đơn giản và an toàn nhất khi hạ kali nhẹ và vừa là uống, vì kali được hấp thu nhanh. Thường hay dùng dung dịch kali clorid có mùi khó chịu nên cho uống cùng nước trái cây. Dùng viên bọc hoặc viên giải phóng từ từ kali clorid có thể gây loét dạ dày hoặc loét ruột non. Chỉ truyền dung dịch kali khi hạ kali máu nặng và không thể uống được. Nếu kali máu >2,5 mEq/L và không có dấu hiệu trên điện tim, chỉ cần truyền với tốc độ 10 mEq/L/giờ bằng dịch chứa không quá 40 mEq/L. Khi hạ kali nặng cần truyền nhanh hơn, có thể lên đến 40 mEq/L/giờ. Cần theo dõi điện tim liên tục và kiểm tra điện giải máu 3- 6 giờ/lần. Đôi khi gặp hạ kali máu không đáp ứng với kali clorid. Rất có thể do có hạ magnesi máu kèm theo và cần bổ sung thêm magnesi.

Bảng 4- 4. Nguyên nhân hạ kali máu

Cung cấp không đủ.

Kali chuyển vào tế bào

Do tăng tiết insulin

Sau bữa ăn

Nhiễm kiềm

Chấn thương

Liệt chu kỳ có hạ kali máu.

Mất qua thận

Tăng tác dụng aldosteron

Cường aldosteron tiên phát, hay thứ phát (suy tim, mất nước)

Tăng huyết áp do mạch thận

Tăng huyết áp ác tính

U tăng tiết ACTH, u tăng tiết renin

Các hội chứng Cushing, Bartter, Liddle.

Ngộ độc cam thảo (ở châu Âu)

Bệnh bẩm sinh tuyến thượng thận (hội chứng sinh dục thượng thận, thiếu men 17 α- dehydroxylase)

Có tăng thải kali qua ống lượn xa

Các thuốc lợi tiểu (furosemid, thiazid).

Bệnh thận mất muối

Hạ magnesi máu

Do thuốc: carbenicillin, penicillin.

Dùng các anion không hấp thu.

Nhiễm toan do ống thận (typ I và II)

Hội chứng Fanconi

Viêm thận kẽ

Bệnh lý bẩm sinh ống lượn xa

Hội chứng Liddle

Mất kali ngoài thận

Nôn, tiêu chảy, lạm dụng thuốc tẩy.

U nhung mao ruột

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Bảng 4- 5. Các bệnh di truyền có rối loạn chuyển hóa điện giải

Bệnh	Vùng biến dị
Rối loạn chuyển hoá kali	
Hạ kali máu:	
Liệt chu kỳ hạ kali máu	Kênh calci qua điện thế cơ vân nhạy cảm với dihydropyridin
Hội chứng Bartter	Cường chức năng yếu tố vận chuyển Na-K-2Cl
Hội chứng Liddle	Cường chức năng của kênh vận chuyển Na^+ nhạy cảm với đơn vị β hoặc γ của amilorid
Tăng corticoid chuyển hoá muối	11β-hydroxysteroid dehydroxylase không ức chế được cortisol
Cường aldosteron điều trị được bằng glucocorticoid	Chuỗi điều hoà của 11β-hydroxylase không khống chế được sự tổng hợp aldosteron
Tăng kali máu	
Liệt chu kỳ có tăng kalci máu	Vùng α của kênh calci
Giả cường aldosterol typ I	Giảm chức năng kênh natri vùng β hay γ nhạy cảm với amilorid
Rối loạn chuyển hoá calci	
Tăng calci máu, giảm calci niệu có tính gia đình	Giảm chức năng protein cảm thụ ion calci
Hạ calci máu có tính gia đình	Cường chức năng protein cảm thụ calci
Rối loạn chuyển hoá nước	
Đái tháo nhạt do thận liên quan đến nhiễm sắc thể X (typ I)	Rối loạn thụ thể vasopressin

2. TĂNG KALI MÁU

Nhiều trường hợp tăng kali máu là giả hoặc do toan máu (bảng 4- 6). Việc lấy máu tĩnh mạch nhiều lần có garô hoặc không rất dễ làm tăng kali máu lên 1- 2 mEq/L do tăng phóng thích kali từ cơ vân tại chỗ, rất hay gặp trong lâm sàng.

Bảng 4 - 6. Các nguyên nhân gây tăng kali máu.

Tăng giả tạo

Thoát kali từ hồng cầu do lấy máu để quá lâu.

Thoát kali từ tiểu cầu hoặc bạch cầu do tăng cao các tế bào này.

Thoát kali từ tế bào cơ do giữ tay quá chặt khi lấy máu.

Lấy máu xét nghiệm ở tay đang được truyền kali.

Tăng kali do giảm bài xuất

Suy thận (cấp, mạn)

Rối loạn đào thải qua thận: ghép thận, viêm thận kẽ, lupus ban đỏ, bệnh hồng cầu liềm, thoái hóa dạng bột, tắc đường tiết niệu.

Suy aldosteron có hạ renin máu (thường do tổn thương kín đáo cầu thận trong bệnh đái tháo đường, hoặc trong bệnh AIDS).

Do heparin (ức chế bài tiết aldosteron).

Dùng các thuốc ức chế bài xuất kali (spironolacton, triamteren, ức chế men chuyển, trimethoprim, các thuốc chống viêm không steroid)

Vận chuyển từ trong tế bào ra máu

Bỏng nặng, tiêu cơ vân, tan máu, nhiễm khuẩn, hoạt động nặng, chảy máu

Toan máu

Ưu tương máu

Thiếu insulin

Liệt chu kỳ tăng kali máu

Các thuốc: succinylcholin, arginin, ngộ độc digoxin, kháng β-adrenergic

Kích thích hệ alpha- adrenergic

Cung cấp quá nhiều kali

Kali nội bào sẽ ra dịch ngoại bào khi toan máu, làm tăng kali máu: cứ giảm 0,1 pH thì kali máu sẽ tăng 0,7 mEq/L. Khi toan máu do các muối như NH_4Cl hoặc acid như HCl, kali thoát ra khỏi tế bào rất mạnh; do Cl không thấm qua màng tế bào được, nên có sự trao đổi giữa ion H^+ với ion K^+. Toan chuyển hóa do các acid hữu cơ như acid lactic hay cetonic thường không gây tăng kali máu, vì các acid này thấm dễ dàng qua màng tế bào, nên làm chậm hoạt động của men Na^+ Ka^+ ATPase. Hiện tượng tăng kali máu thường gặp

trong toan máu do đái tháo đường nặng không phải do toan hóa gây nên, mà chủ yếu là do phối hợp giữa tăng độ thẩm thấu (khi mất nước, nồng độ kali nội bào cao và lan tỏa ra ngoài tế bào) với thiếu insulin, catecholamin và aldosteron. Khi không có toan máu, nồng độ kali máu tăng 1 mEq/L khi tổng lượng kali cơ thể tăng 1- 4 mEq/kg. Tuy nhiên, nồng độ kali máu càng cao thì lượng kali cơ thể cần để tăng kali máu càng ít.

Trimethoprim có cấu trúc tương tự amilorid và triamteren; các thuốc này ức chế bài xuất kali của thận do ức chế các kênh natri ống lượn xa. Kali máu tăng dần sau 4- 5 ngày điều trị bằng trimethoprim (thường là dùng phối hợp với sulfamethoxazol hay dapson), đặc biệt là nếu có suy thận từ trước. Khoảng hơn 50% bệnh nhân uống thuốc này có kali máu > 5mEq/L, và khoảng 20% có tăng kali máu nặng (>5,5 mEq/L). Khi ngừng thuốc, kali máu sẽ giảm dần về bình thường.

Biểu hiện lâm sàng

Tăng kali máu sẽ gây yếu cơ, thậm chí liệt mềm; có thể gặp trướng bụng, tiêu chảy. Điện tim trong tăng kali máu không nhạy như trong hạ kali máu, vì hơn 50% bệnh nhân có kali máu > 6,5 mEq/L mà vẫn không biểu hiện triệu chứng trên điện tim. Nếu có, sẽ thấy sóng T cao, nhọn, mất sóng nhĩ, phức bộ QRS giãn rộng và phức bộ QRS- T hai pha. Nhịp tim chậm dần, rồi rung thất và ngừng tim.

Điều trị (bảng 4-7)

Trước tiên, cần xác định chắc chắn có tăng kali máu thực sự. Người ta thường định lượng kali trong huyết tương hơn là trong huyết thanh, để tránh sự tăng kali do thoát từ tế bào, nhất là khi có tăng tiểu cầu, trong quá trình tạo cục máu.

Điều trị gồm: ngừng cung cấp kali và dùng các nhựa trao đổi ion bằng uống hay thụt như polysteren sulfonat natri, 40- 80 g/ngày chia nhiều lần thường có hiệu quả tốt. Chỉ định điều trị cấp cứu khi có dấu hiệu nhiễm độc tim, liệt cơ hoặc khi kali máu > 6,5- 7 mEq/L; ngay cả nếu chưa có dấu hiệu điện tim. Insulin và đường 10- 50% (5- 10g đường cho 1 đơn vị insulin) có thể làm lắng kali tại gan cùng glycogen. Cũng có thể dùng ion calci tiêm tĩnh mạch vì có khả năng đối kháng với kali. Cũng có thể làm hạ kali bằng các thuốc kích thích thụ thể β_2 như albuterol để làm ion kali đi vào tế bào. Khí dung salbutamol có thể làm hạ kali máu 0,5- 1 mEq sau 30 phút, và kéo dài trong 2 giờ. Dùng phối hợp salbutamol với insulin và đường có tác dụng hợp cộng mà không gây nguy hiểm. Bicarbonat natri cũng có thể dùng trong

điều trị cấp cứu để làm kiềm hóa máu, tạo điều kiện cho kali đi vào trong tế bào. Trong trường hợp suy thận điều trị khó khăn, có thể cần phải dùng các phương tiện lọc máu ngoài thận như thẩm phân phúc mạc hoặc chạy thận nhân tạo để đưa kali ra ngoài. Chú ý điều trị các điều kiện thuận lợi gây tăng kali máu.

Bảng 4-7. Điều trị cấp cứu tăng kali máu

Các biện pháp	Cơ chế hoạt động	Khởi phát tác dụng	Thời gian tác dụng	Cách dùng	Thải K^+ ra ngoài
			CẤP CỨU		
Calci	Đối kháng tác dụng K^+ về rối loạn dẫn truyền tim	0 - 5 phút	1 giờ	5 - 30 ml calci gluconat 10%TM hoặc 5 - 30 ml calci clorid 5% TM	0
Bicarbonat	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 30 phút	1 - 2 giờ	44 - 88 mEq(2 ống) TM	0
Insulin	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 60phút	4 - 6 giờ	5 - 10 đơn vị insulin thường, TM và 50ml dung dịch đường 10%, truyền TM	0
Albuterol	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 30 phút	2 - 4 giờ	10 - 20 mg trong 4ml dung dịch muối 9‰, khí dung trong 10 phút	0
			KHÔNG CẤP CỨU		
Lợi niệu quai	Tăng thải K^+ qua thận	Có tác dụng trong 30 phút đến 2 giờ	40 - 160mg TM hoặc uống, có thể kết hợp với bicarbonat, 0,5 - 3 mEq/kg/ngày		Có thải
Kayexalate	Nhựa trao đổi ion gắn K^+	Tác dụng 1 - 3 giờ	Uống: 15 - 30g trong sorbitol 20% (50 - 100 ml) Thụt: 50g trong sorbitol 20%		0,5 - 1 mEq/g
Thận nhân tạo	Thải K^+ ra ngoài	48 giờ	Dung dịch lọc không có K^+, tốc độ máu ≥ 200 - 300 ml/phút		200 - 300mEq K^+
Thẩm phân phúc mạc	Thải K^+ theo dịch lọc màng bụng	48 giờ	3 - 4 lít dịch/giờ		200 - 300mEq K^+

[1] Được phép trích có sửa đổi của Cogan MG từ Fluid and Electrolites: physiology and Pathophysiology, Appleton & Lange, 1991.

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ CALCI

Calci chiếm 2% trọng lượng cơ thể. Nhưng chỉ có 1% số lượng calci là ở dạng hòa tan trong dịch cơ thể. Trong huyết thanh, chỉ có 50% calci hòa tan là ở dạng ion tự do, số còn lại gắn với protein (đặc biệt là albumin 40%), hoặc các ion điện tích âm, như citrat, bicarbonat và phosphat (10%). Nồng độ calci máu bình thường là 9- 10,3 mEq/ 100 ml, trong đó 4,7- 5,3 mg/ 100 ml là calci

ion hóa là dạng cần thiết cho các hoạt động của chức năng thần kinh và co cơ. Protein nhậy cảm calci, một dạng protein thụ thể có khả năng đặc biệt phát hiện nồng độ ion calci ngoại bào, được phát hiện trong các tế bào tuyến cận giáp và ở thận. Thiếu hụt protein này sẽ gây nên một số bệnh như hạ calci máu có tính gia đình hay tăng calci máu có giảm calci niệu có tính gia đình (bảng 4- 5).

1. HẠ CALCI MÁU

Các nguyên nhân chủ yếu gây hạ calci máu được nêu trong bảng 4- 8.

Bảng 4- 8. Các nguyên nhân chính gây hạ calci máu[1]

Giảm cung cấp hoặc giảm hấp thu
Rối loạn hấp thu
Mổ cắt ruột hoặc nối tắt ruột non
Thiếu vitamin D (giảm hấp thu calci, giảm tổng hợp 25 hydroxyvitamin D hoặc và 1,25 dihydroxyvitamin D)
Mất nhiều calci
Nghiện rượu
Suy thận mạn
Điều trị lợi niệu
Bệnh nội tiết
Suy cận giáp (di truyền, mắc phải: bao gồm cả tăng/giảm magnesi máu)
Nhiễm khuẩn huyết
Giả suy cận giáp
Ung thư tủy tuyến giáp có tăng tiết calcitonin
Hạ calci máu có tính gia đình
- Các nguyên nhân sinh lý
Hạ albumin máu nặng[1]
Giảm nhạy cảm với vitamin D của các cơ quan đích
Tăng phosphat máu.
Do các thuốc: aminosid, plicamycin, lợi niệu quai, foscamet.

[1]Nồng độ ion calci bình thường

Nguyên nhân hạ calci hay gặp nhất là suy thận do tăng phosphat máu và giảm tổng hợp dạng vitamin D_3 hoạt hóa. Đôi khi là do suy cận giáp tiên phát do biến dị gen tổng hợp protein nhậy cảm calci làm tăng ức chế giải phóng hormon cận giáp dẫn tới hạ calci máu. Trong viêm tụy, hạ calci máu là dấu hiệu của bệnh nặng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Hạ calci máu gây tăng tính kích thích của tế bào cơ và thần kinh, nhất là của hệ tim mạch và thần kinh cơ. Co thắt cơ vân gây chuột rút và têtani. Đau bụng, loạn cảm môi và đầu chi, co giật có thể gặp. Co thắt thanh quản và thở rít có thể làm tắc đường thở. Thường dễ tìm thấy các dấu hiệu Chvostek (co cơ mặt khi gõ vào thần kinh mặt trước tai) và dấu hiệu Trousseau (co dúm bàn tay khi dùng băng đo huyết áp bơm lên trên mức tối đa để làm tắc mạch cánh tay trong 3 phút). Có thể gặp đoạn QT kéo dài trên điện tâm đồ (do đoạn ST kéo dài) là điều kiện thuận lợi gây loạn nhịp thất. Trong suy cận giáp mạn tính, có thể gặp đục thủy tinh thể và vôi hóa các hạch nền sọ (chương 9).

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Nồng độ Ca^{2+} thấp < 90 mg/L và thường tương ứng với giảm nồng độ albumin. Khi albumin máu thấp, cứ giảm 1g albumin sẽ làm hạ 0,8- 1 mg Ca^{2+}. Nồng độ phosphat huyết thanh thường cao. Magnesi máu cũng thường xuyên giảm, làm giảm giải phóng hormon cận giáp và giảm đáp ứng của tổ chức với hormon này; kết quả là gây hạ calci máu. Trong nhiễm kiềm hô hấp, nồng độ calci bình thường nhưng calci ion hóa thấp. Trên điện tâm đồ có thể thấy đoạn QT kéo dài.

Điều trị*

A. Hạ calci máu nặng, có triệu chứng

Khi có têtani, co giật, loạn nhịp tim, cần tiêm tĩnh mạch chậm ngay 10- 20 ml calci gluconat 10% trong 10- 15 phút. Vì tác dụng ngắn, nên thường phải truyền tĩnh mạch, 10- 15 mg/kg calci hoặc 6- 8 ống 10 ml calci gluconat 10% trong 1 lít dung dịch đường 50% truyền trong 4- 6 giờ. Cần kiểm tra nồng độ calci máu 4- 6 giờ /lần để điều chỉnh sao cho nồng độ trong khoảng 7- 8,5 mg/100 ml (70- 85 mg/L).

* Xem thêm chương 9, phần bàn luận về điều trị suy cận giáp

B. Hạ calci máu không có triệu chứng

Thường dùng calci và vitamin D uống. Calci bicarbonat vừa dễ hấp thu, vừa rẻ tiền hơn các loại viên calci khác. Hạ calci máu do hạ albumin máu không cần bồi phụ calci. Nếu có giảm magnesi máu phối hợp, cần điều trị để làm tăng nhanh calci máu.

2. TĂNG CALCI MÁU

Nguyên nhân chính gây tăng calci máu được nêu trong bảng 4- 9.

Bảng 4- 9. Các nguyên nhân chính gây tăng calci máu

Tăng cung cấp hoặc tăng hấp thu
Hội chứng kiềm dạng sữa
Quá liều vitamin D hoặc vitamin A
Bệnh nội tiết
Cường cận giáp tiên phát (adenoma, tăng sản, carcinoma), thứ phát (suy thận, kém hấp thu)
Bệnh to đầu chi
Suy thượng thận
Bệnh ác tính
U tăng sản xuất protein liên quan tới PTH (u buồng trứng, thận, phổi)
Bệnh đa u tủy xương
Các nguyên nhân khác
Do thuốc lợi niệu thiazid
Bệnh sarcoid
Bệnh Paget xương
Hạ phosphat máu
Nằm bất động lâu ngày
Tăng calci máu- hạ calci niệu có tính gia đình.
Biến chứng ghép thận
Tai biến do điều trị

Hội chứng kiềm dạng sữa ngày nay đã trở nên hiếm gặp do dùng các chất kháng toan dạng không hấp thu trong điều trị bệnh loét, nhưng vẫn phải lưu ý khi dùng các thuốc phổ biến chứa calci nhằm ngăn ngừa loãng xương hiện nay. Trong hội chứng này, dùng một lượng lớn calci và vitamin D có thể dẫn tới bệnh thận do tăng calci máu. Do mức lọc cầu thận giảm, làm ứ đọng chất kiềm chứa trong thuốc chống toan có calci, gây nên nhiễm kiềm chuyển hóa; nôn khi nhiễm kiềm càng làm nặng bệnh thêm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đa niệu và táo bón là hai triệu chứng đặc trưng nhất. Hình như protein cảm nhận calci tại nhánh lên quai Henle có liên quan đến việc ức chế tái hấp thu natri, gây đa niệu trong bệnh tăng calci máu. Điều thú vị là không thấy có đa niệu trong tình trạng tăng calci máu có hạ calci niệu mang tính gia đình là bệnh mà trong đó cũng có sự biến loạn chức năng protein cảm nhận calci tại thận. Ngoài ra, còn có thể gặp một số biến đổi thần kinh khác. Khi tăng calci máu nặng, có thể gặp sững sờ, hôn mê và tăng nitơ máu. Ngoại tâm thu thất và nhịp tự thất có thể gặp, và thường nặng lên khi dùng digitalis.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Thường thấy tăng calci máu nặng, nhưng phải nhận định cùng với nồng độ albumin máu. Nếu calci niệu vượt quá 200 mg/ngày là có tăng calci niệu, dưới 100mg/ngày là giảm calci niệu. Phosphat máu có thể thấp hoặc không, tùy thuộc nguyên nhân. Trên điện tâm đồ thấy khoảng QT ngắn. Định lượng nồng độ protein liên quan tới PTH có ích cho chẩn đoán tăng calci máu do bệnh ác tính.

Điều trị

Chừng nào mà các nguyên nhân bị khống chế, thì việc đào thải calci qua thận sẽ được tăng cường. Vì thải Na^+ gây tăng đào thải Ca^{2+}, nên việc đảm bảo đủ khối lượng tuần hoàn và gây bài niệu bằng cách truyền dung dịch muối và furosemid là biện pháp cấp cứu được dùng phổ biến. Ở bệnh nhân có chức năng tim và thần kinh bình thường, đủ dịch, có thể dùng dung dịch muối sinh lý 9 ‰ hoặc 4,5 ‰, truyền nhanh (250- 500 ml/giờ), phối hợp với Lasix 20- 40 mg TM 2 giờ /lần để phòng quá tải dịch và tăng cường đào thải Ca^{2+}. Dùng lợi niệu loại thiazid và Lasix nhưng không đảm bảo đầy đủ dịch

sẽ làm nặng thêm tăng calci máu. Trong điều trị tăng calci máu do các bệnh ác tính, biphosphonat là thuốc chủ chốt, an toàn và hiệu quả ở trên 95% trường hợp (xem thêm chương 9).

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ PHOSPHO

Phospho (dưới dạng phosphat) rất quan trọng đối với cơ thể; nó là bộ phận cấu thành của hệ xương, là yếu tố cơ bản trong vận chuyển và chuyển hóa năng lượng tại tế bào. Phosphat chiếm 1% thể trọng; hơn 80% lượng phosphat cơ thể là nằm trong xương và răng; chỉ khoảng 10% là tham gia vào các phức hợp hữu cơ và 10% gắn với protein, lipid, carbonat và các phức hợp khác của cơ và máu. Phosphat hữu cơ là ion tích điện âm nội bào chủ yếu. Trong huyết tương, phosphat chủ yếu ở dạng vô cơ và chỉ chiếm một phần rất nhỏ (<0,2% tổng lượng phosphat cơ thể). Thế nhưng toàn bộ quá trình chuyển hóa phosphat trong cơ thể lại được điều hòa thông qua lượng bé nhỏ phosphat vô cơ này. Chính nó quyết định mức độ hấp thu phospho ở ruột, đào thải qua thận và sự vận chuyển qua lại của phospho giữa khoang trong và ngoài tế bào. Vitamin D dạng hoạt hóa làm tăng hấp thu phosphat ở ruột. Hormon cận giáp làm tăng giải phóng phosphat từ xương và ức chế tái hấp thu phosphat tại ống lượn gần, làm hạ phosphat máu và giảm dự trữ phosphat ở xương nếu hormon này tiếp tục tăng. Tăng khối lượng dịch trong cơ thể, corticoid, rối loạn chức năng ống lượn gần (như trong hội chứng Fanconi hay nhiều bệnh khác) sẽ làm giảm tái hấp thu phosphat tại ống lượn gần. Hormon tăng trưởng (GH) có tác dụng ngược với hormon cận giáp (PTH).

Việc bắt giữ phosphat của tế bào được kích thích do nhiều yếu tố, như kiềm máu, insulin, epinephrin, nuôi dưỡng, hội chứng xương háo và sự tăng sản tế bào mạnh. Chuyển hóa và cân bằng phospho trong cơ thể liên quan chặt chẽ với chuyển hóa calci (xem chương 9).

1. HẠ PHOSPHO MÁU

Hạ phosphat máu xảy ra ngay cả khi lượng phosphat dự trữ bình thường và kiệt phosphat dự trữ có thể xảy ra khi nồng độ phosphat huyết thanh thấp, bình thường hay cao. Các nguyên nhân hàng đầu gây hạ phosphat máu được liệt kê trong bảng 4- 10.

Bảng 4- 10. Các nguyên nhân chính gây hạ phosphat máu

Giảm cung cấp hoặc giảm hấp thu

Đói

Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch không đủ phosphat

Thiếu hoặc kháng vitamin D

Hội chứng kém hấp thu hoặc nối tắt ruột non

Ức chế hấp thu phosphat do uống bicarbonat hoặc hydroxyd nhôm.

Mất nhiều

Các thuốc tăng thải phosphat niệu: lợi niệu, theophyllin, corticoid, các thuốc giãn phế quản.

Cường cận giáp tiên phát hoặc thứ phát.

Cường giáp trạng

Bệnh lý ống thận tăng thải phosphat niệu.

Bệnh thận giảm kali máu.

Đái tháo đường điều trị không ổn định.

Nghiện rượu.

Loãng xương do bệnh ác tính.

Tăng vận chuyển vào tế bào

Dùng nhiều đường (thoáng qua)

Steroid tăng đồng hóa, estrogen, thuốc tránh thai.

Nhiễm kiềm hô hấp.

Ngộ độc salicylat.

Rối loạn điện giải

Tăng calci máu, hạ magnesi máu, nhiễm kiềm chuyển hóa.

Tăng mất do bồi phục không thích hợp

Toan máu do đái tháo đường, nhất là khi đang điều trị.

Sau giai đoạn đói hay tăng dị hóa kéo dài.

Nghiện rượu trường diễn, nhất là khi đang được điều trị hồi phục dinh dưỡng (thường có hạ magnesi máu đi kèm)

Nhiễm kiềm hô hấp

Sau bỏng nặng.

Khi có hạ phosphat máu nặng (≤ 10 mg/L), ái lực của hồng cầu đối với O_2 tăng, do giảm men 2,3 diphospho glycerat hồng cầu, dẫn tới giảm cung cấp oxy tổ chức, giảm chuyển hóa tế bào, làm nổi rõ tác hại của hạ phosphat máu: yếu, nhược cơ, thậm chí tiêu cơ vân. Người nghiện rượu thường bị hạ phosphat máu nặng, do vừa cung cấp thiếu, vừa do kiềm máu. Thiếu magnesi có thể làm nặng thêm hạ phosphat máu.

Khi hạ phosphat máu, quá trình chuyển hóa vitamin D sang dạng hoạt hóa ở thận được kích thích. Tuy nhiên, hiện tượng này không xuất hiện trong trường hợp loãng xương do bệnh ác tính, chưa rõ lý do tại sao.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Hạ phosphat máu nặng, cấp tính (1- 2 mg/L) có thể gây tan máu cấp do hồng cầu dễ vỡ, dễ nhiễm khuẩn do làm giảm hoá hướng động của bạch cầu, dễ xuất huyết do rối loạn chức năng tiểu cầu. Tiêu cơ vân, bệnh não (kích thích, lú lẫn, rối loạn lời nói, co giật, hôn mê) và suy tim là những biểu hiện ít gặp nhưng là biểu hiện rất nặng.

Khi hạ phosphat máu mạn, có thể gặp chán ăn, đau cơ đau xương, gãy xương.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Ngoài hạ phosphat máu, có thể gặp thiếu máu do tan máu, tiêu cơ vân gây tăng hoạt độ men creatin kinase huyết thanh. Trong nhiều trường hợp có thể gặp hemoglobin niệu. Các kết quả xét nghiệm khác thay đổi tùy theo nguyên nhân như glucose niệu, hạ uric niệu và hạ phosphat máu làm nghĩ tới hội chứng Fanconi. Dấu hiệu giống nhuyễn xương trên X quang và qua sinh thiết có thể gặp trong hạ phosphat máu mạn tính.

Điều trị

Cách điều trị tốt nhất là phòng bệnh bằng cách bổ sung phosphat và duy trì lượng dịch. Khi tiêm truyền nhanh phosphat có thể làm hạ calci máu, cho nên nếu có thể được, nên bổ sung bằng đường uống khi nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, cần bổ sung 620 mg (20 mmol) phospho nguyên tố cho mỗi 1000 kcal để duy trì cân bằng phosphat và đảm bảo chức năng đồng hóa. Liều phosphat cần bổ sung hàng ngày khi truyền dịch kéo dài là 620- 1240 mg

(20- 40 mmol). Khi hạ phosphat máu không triệu chứng (7- 10 mg/L) cần truyền 279- 310 mg (9- 10 mmol) mỗi 12 giờ cho tới khi phosphat máu lên > 10 mg/L. Vì sự đáp ứng điều trị rất khó đoán trước, nên cần theo dõi sát phosphat máu và phosphat niệu. Thường có hạ magnesi máu kèm theo, nên cần điều trị. Khi truyền dịch có phosphat, cần theo dõi sát nồng độ creatinin máu và calci máu để đề phòng hạ calci máu.

Khi điều trị bằng đường uống, có thể dùng sữa gầy chứa phosphat (chứa 33 mmol hay 1 g/lít sữa). Cũng có thể dùng viên bọc hoặc viên nang có chứa cả natri và kali, để bổ sung 0,5- 1 g (18- 32 mmol) hàng ngày.

Chống chỉ định dùng muối phosphat trong các trường hợp suy cận giáp, suy thận, tổn thương hoặc hoại tử mô, và tăng kali máu. Khi điều trị tăng đường máu do bất kỳ nguyên nhân nào, phosphat đi cùng đường vào trong tế bào, cũng có thể làm hạ phosphat máu.

2. TĂNG PHOSPHAT MÁU

Các nguyên nhân gây tăng phosphat máu được nêu trong bảng 4- 11.

Bảng 4- 11. Các nguyên nhân gây tăng phosphat máu.

Quá tải phosphat
Do từ ngoài vào:
Quá liều vitamin D
Tẩy hoặc thụt chất có chứa phosphat
Truyền phosphat tĩnh mạch.
Do ngay trong cơ thể
Tiêu cơ vân (nhất là nếu có suy thận kèm theo)
Tiêu hủy tế bào hàng loạt khi dùng hóa trị liệu
Toan chuyển hóa (tăng acid lactic hay cetonic)
Nhiễm toan hô hấp
Giảm đào thải phosphat qua thận
Suy thận (cấp, mạn)
Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp
Thừa hormon tăng trưởng (chứng to đầu chi)

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Chủ yếu là các biểu hiện lâm sàng của các bệnh chính gây tăng phosphat máu (suy thận mạn, suy cận giáp...)

Tăng phosphat máu trong suy thận mạn gây cường cận giáp thứ phát dẫn tới loạn sản xương.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng phosphat máu và các rối loạn của bệnh chính.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị các bệnh chính gây tăng phosphat máu và điều trị hạ calci máu nếu có. Lọc máu sẽ làm hạ phosphat máu trong suy thận cấp và mạn. Có thể hạn chế hấp thu phosphat bằng cách uống calci bicarbonat, 0,5- 1,5 g/ngày, 3 lần trong các bữa ăn. Biện pháp này hay được áp dụng hơn là uống hydroxyd nhôm vì tránh được các biến chứng do nhiễm độc tính của nhôm.

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ MAGNESI

Khoảng 50% tổng lượng magnesi cơ thể ở dạng không hòa tan trong xương, 45% nằm ở trong tế bào, chỉ có 5% là ở dạng hòa tan ngoài tế bào. Nồng độ bình thường trong máu là 1,5- 2,5 mEq/L. Trong đó 1/3 gắn với protein và 2/3 ở dạng tự do. Thận là nơi đào thải ion magnesi.

Magnesi là một ion hoạt hóa rất quan trọng; tham gia vào chức năng của nhiều men có vai trò trong các phản ứng vận chuyển phosphat. Vai trò sinh lý của magesi thể hiện phối hợp cùng calci trên hệ thần kinh trung ương. Magesi tác động trực tiếp lên điểm nối thần kinh- cơ.

Khi nồng độ magesi huyết thanh biến đổi thường làm biến đổi nồng độ calci kèm theo. Tăng magesi máu gây ức chế bài tiết hormon cận giáp gây hạ calci máu. Hạ magiê máu lại có thể làm biến loạn sự đáp ứng của cơ quan đích đối với PTH.

1. HẠ MAGNESI MÁU

Các nguyên nhân gây hạ magnesi máu được nêu trong bảng 4- 12. Gần một nửa bệnh nhân vào viện được kiểm tra điện giải đồ là có hạ magiê máu mà không nhận biết được trên lâm sàng. Nguyên nhân chủ yếu là truyền quá nhiều dịch, dùng thuốc lợi niệu, dùng cisplatin ở người ung thư (thường có hạ kali máu kèm theo), và dùng các chất độc với thận như kháng sinh nhóm aminosid hoặc thuốc chống nấm loại amphotericin B.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Yếu cơ, chuột rút, run là những triệu chứng phổ biến. Tăng kích thích hệ thần kinh cơ và thần kinh trung ương như: run, các động tác kiểu múa vờn, giật cơ, rung giật nhãn cầu, và dấu hiệu Babinski dương tính. Có thể gặp tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất. Đôi khi lú lẫn và mất định hướng là triệu chứng nổi bật.

Bảng 4- 12. Nguyên nhân hạ magnesi máu

Giảm hấp thu hoặc cung cấp thiếu

- Rối loạn hấp thu, tiêu chảy mạn, lạm dụng thuốc tẩy
- Hút dịch tiêu hóa dài ngày
- Suy dinh dưỡng, nghiện rượu, nối tắt ruột non
- Nuôi dưỡng hoàn toàn đường tĩnh mạch không bổ sung đủ magnesi

Mất nhiều qua thận

- Điều trị thuốc lợi niệu
- Hội chứng Batter, cường aldosteron
- Cường cận giáp, cường giáp
- Tăng calci máu
- Truyền nhiều dịch
- Bệnh thận kẽ - ống thận, ghép thận
- Dùng các thuốc: aminosid, cisplatin, amphotericin B, pentamidin.

Các nguyên nhân khác

- Đái tháo đường
- Hội chứng xương háo sau cắt tuyến cận giáp
- Nhiễm kiềm hô hấp
- Có thai

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Ngoài hạ magnesi máu, hạ calci và hạ kali máu, có thể thấy khoảng QT kéo dài thường là do đoạn ST dài trên điện tâm đồ.

Điều trị

Thường là truyền dịch có chứa magnesi clorid hoặc sulfat magnesi với liều lượng từ 240- 1200 mg/ngày (10- 50 mmol/ngày) trong giai đoạn nặng, sau đó duy trì 120 mg/ngày (5 mmol/ngày). Có thể dùng magnesi sulfat, truyền tĩnh mạch 200- 800 mg/ngày (8- 33 mmol/ngày), chia 4 lần. Cần theo dõi nồng độ magnesi máu để điều chỉnh sao cho không vượt quá 2,5 mmol/L. Thường phải bổ sung kali và calci kèm theo. Ở người có hạ magnesi máu mạn tính có thể dùng magnesi oxyd, 250- 500 mg/ ngày uống, chia đều 2 hoặc 4 lần. Hạ kali và hạ calci máu do hạ magiê máu chỉ hồi phục khi được bổ sung magnesi.

2. TĂNG MAGNESI MÁU

Quá tải magnesi đa số là do suy thận nên không đào thải được magnesi đưa vào cơ thể qua thức ăn, thuốc và nhất là các thuốc kháng toan, thuốc tẩy.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Yếu cơ, giảm phản xạ gân xương, tinh thần u ám, và lú lẫn là những biểu hiện đặc trưng. Có thể gặp yếu cơ hoặc liệt mềm và hạ huyết áp, thậm chí liệt cơ hô hấp hoặc ngừng tim.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng nồng độ magiê máu. Có thể gặp các rối loạn do suy thận như tăng urê, tăng creatinin máu, tăng phosphat và uric máu, tăng kali máu. Thường có hạ calci máu. Điện tâm đồ có thể cho thấy đoạn PR dài ra, phức hợp QRS giãn rộng, sóng T nhọn và có thể do tăng kali máu phối hợp.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị suy thận. Có thể dùng ion calci để đối kháng với tác dụng tăng magnesi; thường dùng calci clorid, 500 mg hoặc hơn, với tốc độ 100 mg (4,5 mmol) mỗi phút. Có thể phải chỉ định lọc máu ngoài thận.

CÁC BỆNH LÝ DO TĂNG HOẶC GIẢM ĐỘ THẨM THẤU MÁU

1. TĂNG ĐỘ THẨM THẤU MÁU CÓ ÍT HOẶC KHÔNG CHUYỂN DỊCH NƯỚC

Urê và rượu là hai chất có thể qua được màng tế bào và làm tăng nồng độ thẩm thấu. Do bản chất dễ thấm, nên urê ít gây chuyển dịch nước qua màng tế bào. Rượu làm cân bằng nhanh chóng nước hai phía màng tế bào: cứ 1000 mg/L rượu sẽ làm tăng thêm 22 mosm/L. Sự tăng độ thẩm thấu máu này thường không gây biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đờ đẫn hoặc hôn mê mà độ thẩm thấu máu tính qua nồng độ natri, đường và urê lại thấp hơn độ thẩm thấu đo được, cần nghĩ đến ngộ độc rượu. Các loại rượu độc như methanol hoặc ethanol glycol, khi uống phải cũng gây tình trạng khoảng trống thẩm thấu nêu trên, và có đặc điểm gây toan chuyển hóa có khoảng trống ion âm (chương 12).

Sự phối hợp giữa toan chuyển hóa có khoảng trống ion điện tích âm với khoảng trống thẩm thấu vượt quá 10 mosm/ kg là không đặc hiệu cho trường hợp uống phải rượu độc, vì có đến gần một nửa số bệnh nhân bị toan máu do tăng acid cetonic trong đái tháo đường, hoặc do tăng acid lactic cũng có biểu hiện này.

2. TĂNG ĐỘ THẨM THẤU MÁU CÓ GÂY CHUYỂN DỊCH NƯỚC

Khi trong máu có tăng các chất hòa tan không qua được màng tế bào sẽ làm nước từ tế bào đi ra khoang ngoại bào, gây mất nước trong tế bào. Đường và natri là hai chất hòa tan hay gây tình trạng này nhất. Trong trường hợp này, tăng độ thẩm thấu máu sẽ gây triệu chứng.

Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là ở hệ thần kinh trung ương. Mức độ trầm trọng của các triệu chứng tùy thuộc vào mức độ và tốc độ tăng độ thẩm thấu máu. Khi tăng cấp tính, sẽ có dấu hiệu lơ mơ, lú lẫn nếu nồng độ thẩm thấu máu vượt quá 320- 330 mosm/L, còn nếu quá 340- 350 mosm/L, sẽ gây hôn mê, ngừng thở và tử vong.

RỐI LOẠN CÂN BẰNG TOAN- KIỀM

Hàng ngày, cùng với lượng acid bay hơi (CO_2), cơ thể sinh ra khoảng 1mEq/L acid không bay hơi (ion hydro = H^+) cho mỗi kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày (1 mEq/L/kg/ngày) do quá trình chuyển hóa. Tuy vậy, pH cơ thể luôn được giữ hằng định ở mức 7,4 do phổi thải CO_2 và thận thải H^+.

Để đánh giá tình trạng cân bằng toan- kiềm cơ thể, cần đo pH máu động mạch, bicarbonat huyết tương (HCO_3^-) và áp lực riêng phần CO_2 (PCO_2).

Các máy đo khí máu đo trực tiếp pH, PCO_2, còn HCO_3^- thì được tính theo phương trình Henderson- Hasselbalch:

$$\mathbf{pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PCO_2}}$$

Đo CO_2 toàn phần máu tĩnh mạch xác định trực tiếp HCO_3^- hơn. Do các đặc điểm phân ly của acid carbonic (H_2CO_3) trong cơ thể, CO_2 hòa tan gần như chỉ ở dưới dạng hoặc HCO_3^-, nên trên lâm sàng, nồng độ CO_2 tương đương với nồng độ hoặc HCO_3^- (± 3 mEq/L).

$$\mathbf{H^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H_2O + CO_2}$$

Nếu không cần biết mức độ cung cấp oxy hoặc nếu độ bão hòa oxy đo qua da bình thường, có thể đo khí máu qua máu tĩnh mạch để đánh giá cân bằng toan- kiềm vì sự khác biệt về pH và PCO_2 không khác mấy so với máu động mạch và tương đối hằng định. Thường thì pH máu tĩnh mạch thấp hơn máu động mạch 0,03- 0,04 và PCO_2 ở máu tĩnh mạch cao hơn máu động mạch là 7- 8 mmHg, còn HCO_3^- cao hơn 2 mEq/L. Riêng trong trường hợp ngừng tuần hoàn, sự khác biệt là rất lớn nên không dùng máu tĩnh mạch để đánh giá thăng bằng toan- kiềm cơ thể được vì khi đó, pH động mạch có thể là 7,41 mà ở máu tĩnh mạch có thể là 7,15, còn PCO_2 máu động mạch có thể là 32mmHg mà ở máu tĩnh mạch có thể lên tới 74 mmHg.

Các loại rối loạn toan - kiềm

Có hai loại rối loạn toan - kiềm: hô hấp và chuyển hóa các bệnh lý hô hấp ảnh hưởng pH máu do làm biến đổi áp lực PCO_2 còn bệnh lý chuyển hóa làm thay đổi pH máu do làm biến loạn nồng độ HCO_3^-. Những biến đổi tiên phát thường gây ra những thay đổi bù trừ. Dù sự bù trừ này làm giảm nhẹ sự biến đổi pH so với giá trị bình thường (7,40), nhưng vẫn không hoàn toàn bù được các biến đổi tiên phát trong thăng bằng toan - kiềm, dù là biến đổi mạn tính. Vì vậy, khi pH < 7,4, quá trình nguyên phát là nhiễm toan (dù là toan

hô hấp hay toan chuyển hóa). Còn nếu pH > 7,4 thì quá trình nguyên phát là nhiễm kiềm (dù là kiềm hô hấp hay kiềm chuyển hóa).

Các rối loạn toan - kiềm hỗn hợp

Khi có hơn một kiểu rối loạn đơn thuần (không có bù) là rối loạn kiểu hỗn hợp. Có thể có đến 3 loại rối loạn trong cùng một hoàn cảnh, nhưng không bao giờ có 4 loại đồng tồn tại, vì không thể có toan hô hấp và kiềm hô hấp cùng một lúc.

Thường thì thầy thuốc lâm sàng cảm thấy khó quyết định là có loại rối loạn phối hợp. Cách hữu ích là xác định xem mức độ bù trừ cho rối loạn tiên phát có đầy đủ không (bảng 4- 13). Khi có rối loạn kiểu hô hấp, nếu mức độ bù qua nồng độ HCO_3^- khác với mức độ tiên đoán, tức là bệnh nhân đang có rối loạn kiểu hỗn hợp. Vì thế, có toan chuyển hóa kèm theo sẽ làm giảm nồng độ HCO_3^- nhiều hơn dự đoán, còn có kiềm chuyển hóa thì sẽ làm tăng nồng độ HCO_3^- nhiều hơn dự đoán. Ví dụ, ở một bệnh nhân, có toan hô hấp mạn tính với PCO_2 là 60 mmHg sẽ phải có HCO_3^- là 31 mEq/L (giả sử bình thường HCO_3^- là 24 mEq/L). Nếu HCO_3^- chỉ là 25 mmHg, chứng tỏ có toan chuyển hóa kèm theo, còn nếu HCO_3^- là 45mEq/L, thì chứng tỏ có kiềm chuyển hóa kèm theo. Tương tự, nếu dùng các số liệu trong bảng 4-13, ta có thể xem xét về các bệnh lý dạng chuyển hóa.

Bảng 4- 13. Các rối loạn toan- kiềm tiên phát và mức độ bù trừ thông thường

Kiểu rối loạn	Rối loạn tiên phát	pH	Đáp ứng bù trừ	Mức độ bù trừ
Hô hấp				
Nhiễm toan:				
Cấp	↑PCO_2	↓pH	↑HCO_3^-	1mEq HCO_3^-/10 mmHg↑PCO_2
Mạn	↑PCO_2	↓pH	↑ HCO_3^-	3,5mEq HCO_3^-/10mmHg↑PCO_2
Nhiễm kiềm:				
Cấp	↓PCO_2	↑pH	↓ HCO_3^-	↓ HCO_3^- 2mEq/L/10mmHg↓PCO_2
Mạn	↓PCO_2	↑pH	↓ HCO_3^-	↓ HCO_3^- 5mEq /L/10mmHg↓PCO_2
Chuyển hoá				
Nhiễm toan	↓ HCO_3^-	↓pH	↓ PCO_2^-	↓PCO_2 1,3mmHg/↓1mEq HCO_3^-
Nhiễm kiềm	↑ HCO_3^-	↑pH	↑ PCO_2^-	PCO_2 0,7mmHg/↑1mEq HCO_3^-

Ngoài ra, dùng nồng độ bicarbonat có hiệu chỉnh (HCO_3^-) tính từ HCO_3^- đo được cùng với khoảng trống anion tăng có thể đánh giá được mức độ kiềm chuyển hóa phối hợp hoặc toan chuyển hóa có khoảng trống anion bình thường. Khi nhiễm toan có tăng khoảng trống anion, thì có nghĩa là có 1 phân tử để làm hạ 1 phân tử HCO_3^- khi khoảng trống anion giảm. Vì thế, khi HCO_3^- cao hơn hay thấp hơn giá trị thông thường (24 mEq/L), chứng tỏ có nhiễm kiềm chuyển hóa hay nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường kèm theo.

1. NHIỄM TOAN HÔ HẤP

Nhiễm toan hô hấp là do giảm thông khí phế nang dẫn tới ứ đọng CO_2. Nguyên nhân giảm thông khí phế nang có thể là tại phổi hoặc ngoài phổi. Người thầy thuốc lâm sàng cần để ý đến những nguyên nhân gây toan hô hấp có thể hồi phục được, đặc biệt là do nhiễm độc nha phiến.

Suy hô hấp cấp thường gây toan máu nặng và chỉ tăng nhẹ bicarbonat máu. Sau 6- 12 giờ, tăng PCO_2 tiên phát sẽ kích thích sự bù trừ ở thận để sản sinh nhiều HCO_3^- hơn nữa nên toan hô hấp sẽ có xu hướng dịu đi, nhưng thường mất nhiều ngày mới bù trừ được.

Toan hô hấp mạn thường gặp ở những bệnh nhân có bệnh phổi như bệnh lý tắc nghẽn mạn. Thận đào thải acid dưới dạng ion Cl^- và NH_4^+ gây nên hạ clo máu đặc trưng trong toan hô hấp mạn. Khi điều chỉnh toan hô hấp mạn quá nhanh, nhất là khi bệnh nhân đang thở máy, phải mất 2- 3 ngày thận mới đào thải bicarbonat, nên sẽ có hiện tượng nhiễm kiềm chuyển hóa sau tăng thán khí.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nếu cấp tính, sẽ có các biểu hiện lơ mơ, lú lẫn, giật cơ, có thể gặp dấu hiệu bàn tay rũ mềm (asterixis), tiếp đến là hôn mê. Tăng thán khí máu nặng sẽ làm tăng dòng máu não, tăng áp lực dịch não tủy, và có thể gặp các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ (phù gai, hội chứng giả u não).

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm pH máu, tăng PCO_2 máu, có tăng HCO_3^- máu nhưng không đủ để bù trừ hoàn toàn cho tăng thán khí. Khi tình trạng nhiễm toan hô hấp kéo dài, sẽ thấy hạ clo máu.

Điều trị

Vì nguyên nhân chủ yếu gây toan hô hấp cấp là do quá liều thuốc phiện, nên thường được xử trí bằng tiêm tĩnh mạch naloxon, 0,04- 2 mg (chương 22), nếu không tìm được nguyên nhân rõ rệt. Điều trị cơ bản tập trung vào việc xử lý nguyên nhân chính để cải thiện thông khí.

2. NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

Nhiễm kiềm hô hấp hay giảm thán khí máu xuất hiện khi có tăng thông khí quá mức làm giảm PCO_2 máu dẫn tới tăng pH máu. Nguyên nhân chủ yếu là hội chứng tăng thông khí (bảng 4- 14) nhưng nhiễm khuẩn huyết và xơ gan cũng là những nguyên nhân hay gặp.

Bảng 4- 14. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hoá[1]

Hạ oxy máu

- Áp lực oxy thấp trong khí thở vào
- Lên cao
- Mất cân xứng thông khí/ tưới máu phổi.
- Hạ huyết áp.
- Thiếu máu nặng.

Bệnh lý hệ thần kinh trung ương

- Tăng thông khí do sợ hãi (hội chứng tăng thông khí)
- Bệnh thần kinh
- Tai biến mạch não (nhồi máu, chảy máu)
- Nhiễm khuẩn, sang chấn, u não
- Kích thích do thuốc hay do hormon (salicylat, nicotin, xanthin, có thai, do progesteron).
- Suy gan
- Nhiễm khuẩn huyếtGram (-)
- Sau nhiễm toan chuyển hóa
- Trúng nóng

Bệnh lý phổi

- Bệnh phổi kẽ
- Viêm phổi
- Tắc mạch phổi
- Phù phổi

Thở máy quá mức

[1]Theo Gennari FJ: Respiratory acidosis and alkalosis trong Maxwell and Kleeman's Clinical Disorder's of Fluid and Electrolite Metabolism. 5[th]ed. Narins RG (Editor) Mc Graw - Hill, 1994.

Các triệu chứng do nhiễm kiềm hô hấp cấp là do giảm luồng máu tới não. Nhiễm kiềm hô hấp trong khi có thai thường là nhẹ (PCO_2 khoảng 30 mmHg), có lẽ là do progesteron gây kích thích trung tâm hô hấp.

Việc xác định những biến đổi bù trừ phù hợp qua nồng độ HCO_3^- có thể giúp cho việc xác định có rối loạn chuyển hóa phối hợp. Như trong nhiễm toan hô hấp, biến đổi HCO_3^- mạnh hơn nếu là nhiễm kiềm hô hấp mạn (bảng 4- 13). Trong nhiễm toan chuyển hóa, nồng độ HCO_3^- thường < 15mEq/L; nhưng khi nhiễm kiềm hô hấp thì ít khi thấy HCO_3^- giảm đến mức ấy. Cho nên, nếu thấy HCO_3^- giảm nặng, thường là do có toan chuyển hóa phối hợp.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Trường hợp cấp (tăng thông khí), thường thấy choáng váng, lo lắng, tê bì, loạn cảm ở miệng, cảm giác buồn bực ở bàn tay, bàn chân. Khi nhiễm kiềm hô hấp nặng sẽ xuất hiện têtani do hạ calci ion máu. Trường hợp nhiễm kiềm hô hấp mạn, thường chỉ có triệu chứng của bệnh gây nhiễm kiềm hô hấp.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

pH máu tăng, PCO_2 giảm. Nếu nhiễm kiềm hô hấp mạn, sẽ có hạ HCO_3^-.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị nguyên nhân. Nếu lo sợ gây hội chứng kiềm máu do tăng thông khí, có thể cho bệnh nhân thở vào một túi lớn và thở lại khí đó. Nhưng thực ra, kiềm máu sẽ gây yếu cơ hô hấp và làm cho thông khí được tự điều chỉnh, ít khi phải điều trị. Nhưng nếu bệnh nhân vẫn hoảng sợ, cần dùng thuốc an thần, Tránh điều chỉnh quá nhanh khi bị nhiễm kiềm hô hấp mạn, vì có hiện tượng hạ HCO_3^- bù trừ khi có PCO_2 tăng sẽ gây toan chuyển hoá.

3. NHIỄM TOAN CHUYỂN HÓA

Dấu hiệu cơ bản của nhiễm toan chuyển hóa là hạ HCO_3^-. Hiện tượng này có thể thấy khi nhiễm kiềm hô hấp, nhưng ở đây pH không tăng mà lại giảm. Việc tính khoảng trống anion cho phép xác định các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hóa (bảng 4- 15). Khoảng trống anion nói lên sự chênh lệch giữa nồng độ các ion dương và âm đo được trong máu.

Bình thường trong máu:

Na + ion dương không đo được = HCO_3^- + Cl^- + ion âm không đo được

Khoảng trống ion âm (anion) = (Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)

Các cation không được đo gồm: calci (1mEq/L), magnesi (2mEq/L), kali (4mEq/L), gamma globulin. Các ion âm không đo chủ yếu là albumin mang điện âm (2mEq/g/100 ml), phosphat (2mEq/L), sulfat (1mEq/L), lactat (1- 2 mEq/L), và các ion âm hữu cơ khác (3- 4 mEq/l). Trước đây, người ta tính khoảng trống anion là 12 ± 4 mEq/L. Nhưng với các máy phân tính hiện đại ngày nay, người ta lấy khoảng trống đó là (6 ± 1mEq/L), chủ yếu là do khả năng đo nồng độ Cl cao hơn trước.

Dù rất hữu ích, nhưng khoảng trống anion cũng dễ gây nhầm lẫn, nhất là khi có hạ albumin máu, dùng kháng sinh như carbenicillin, polymyxin, tăng hoặc giảm natri máu.

Bảng 4- 15. Khoảng trống anion bất thường[1]

Giảm khoảng trống anion (< 6meq)

- Hạ albumin máu
- Rối loạn do trương bào: có mặt protein đơn dòng
- Nhiễm độc bromid

Tăng khoảng trống anion (> 12 mEq)

- Chuyển hóa
 - Nhiễm toan trong đái tháo đường, do nghiện rượu
 - Tăng acid lactic
 - Suy thận (do tăng PO_4^{3-} và SO_4^{2-})
 - Đói
 - Nhiễm kiềm chuyển hóa
- Do thuốc và hóa chất
 - Ngộ độc salicylat, methanol, glycolethylen.
 - Điều trị bằng carbenicillin natri

Khoảng trống anion bình thường (6- 12 meq)

- Mất HCO_3^-, tiêu chảy, sau khi điều trị nhiễm toan do đái tháo đường mở thông hồi tràng, bàng quang nhân tạo Mất dịch tụy, dùng thuốc ức chế men anhydrase carbonic
- Ứ đọng clo, nhiễm toan do ống thận.
- Dùng thuốc chứa nhiều Cl^- như HCl, NH_4Cl.
- Nhiều arginin và lysin khi nuôi dưỡng đường tĩnh mạch

[1] Phạm vi thay đổi các số liệu của khoảng trống anion rất lệ thuộc vào các phương pháp xét nghiệm labô khác nhau.

Giảm khoảng trống anion

Giảm khoảng trống anion là do giảm lượng anion không đo hoặc tăng lượng cation không đo.

A. Giảm lượng anion không được đo

Nếu nồng độ Na^+ bình thường nhưng nồng độ HCO_3^- hoặc Cl^- tăng thì sẽ làm giảm khoang trống anion. Thường gặp khi giảm nồng độ các anion không đo, nhất là khi hạ albumin máu. Cứ giảm 1g/L albumin sẽ làm giảm khoảng trống anion 2 mEq/L.

B. Tăng các cation không được đo

Nếu nồng độ natri giảm do có thêm các cation không đo, mà HCO_3^- và Cl^- vẫn không đổi, thì sẽ giảm khoảng trống anion. Thường gặp trong: (1) Tăng calci máu, magnesi máu hay kali máu nặng, (2) Đa u tủy xương gây tăng IgG vì 70% IgG tích điện dương, (3) Ngộ độc lithium.

Nhiễm toan có tăng khoảng trống anion (tăng anion không định lượng)

Dấu hiệu chủ chốt trong tình trạng này là nhiễm toan chuyển hóa (HCO_3^- thấp) mà nồng độ Cl^- máu bình thường, nên khoảng trống anion tăng lên. Thường là do có thêm các acid không chứa clo như acid lactic hay cetonic và các độc tố nội sinh, trừ trường hợp tăng urê máu là do thận giảm thải các acid hữu cơ và các anion.

A. Nhiễm toan tăng acid lactic

Acid lactic được hình thành từ pyruvat trong quá trình tiêu đường ở điều kiện yếu khí. Vì thế, đa số lactat được tạo ra ở các mô có tốc độ giáng hóa đường mạnh như ở ruột (50% lactat sinh ra ở ruột), ở cơ vân, não, da và hồng cầu. Bình thường, nồng độ lactat được duy trì ở mức độ thấp (1mEq/L) do sự chuyển hóa lactat tại gan để tạo đường mới hoặc oxy hóa trong chu trình Krebs. Ngoài ra, thận cũng chuyển hóa khoảng 30% lactat.

Khi bị nhiễm toan có tăng acid lactic, nồng độ lactat thường ở mức 10- 30mEq/L, chí ít cũng là 4- 5 mEq/L, và tỷ lệ tử vong thường rất cao, trên 50%. Có 2 thể nhiễm toan tăng acid lactic chính và đều phối hợp với tăng sản xuất hoặc giảm sử dụng lactat. Thể A: do giảm oxy máu hoặc giảm tưới máu tổ chức, còn thể B không thấy có biểu hiện thiếu oxy trên lâm sàng. Thể A hay gặp trên lâm sàng, do giảm tưới máu tổ chức như trong sốc tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc chảy máu, ngộ độc CO hoặc cyanid. Trong thể này ngoài sự tăng sản xuất lactat, còn có lý do quan trọng hơn là do gan mất khả

năng chuyển hóa lactat vì thiếu oxy, và gan mất khả năng tách lactat do nhiễm toan nặng. Thể B thường là do các nguyên nhân chuyển hóa như đái tháo đường, bệnh gan, suy thận, nhiễm khuẩn, bệnh bạch cầu, u lympho hoặc do nhiễm độc ethanol, methanol, salicylat, isoniazid, phenformin, AIDS.

Ngoài ra, tình trạng nhiễm toan tăng acid lactic không rõ nguyên nhân thường gặp ở bệnh nhân nặng liệt giường, có tỷ lệ tử vong cực kỳ cao. Xem chương 10 về điều trị nhiễm toan tăng acid lactic.

B. Nhiễm toan do thể ceton trong đái tháo đường

Bệnh cảnh đặc trưng là tăng đường máu và nhiễm toan chuyển hóa (pH < 7,25 và HCO_3^- < 16 mEq/L). Thường thì tình trạng nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion hay làm nghĩ đến nhiễm toan do đái tháo đường:

$$\mathbf{H + B^- + NaHCO_3 \leftrightarrow CO_2 + NaB + H_2O}$$

Trong đó: B^- là thể ceton (β- hydroxybutyrat hay acetoacetat). Cần tính khoảng trống anion qua kết quả điện giải đo được, không tính theo công thức có sửa chữa đối với tác dụng hòa loãng Na^+ của tăng đường máu để khỏi làm tăng giả tạo khoảng trống anion này. Tăng khoảng trống anion ở đây là do tăng thể ceton máu phối hợp với tình trạng giảm tưới máu tổ chức làm tăng lactat thứ phát. Khi độ tăng khoảng trống đúng bằng độ giảm HCO_3^-, ta nói là do nhiễm toan chuyển hóa đơn thuần. Nếu nồng độ HCO_3^- đo được cộng với độ tăng khoảng trống anion cao hơn nồng độHCO_3^- bình thường là có nhiễm kiềm chuyển hóa kèm theo, còn nếu thấp hơn thì có nhiễm toan chuyển hóa không thay đổi khoảng trống anion.

Trong giai đoạn hồi phục của nhiễm toan tăng ceton trong đái tháo đường, nhiễm toan tăng khoảng trống anion có thể chuyển thành nhiễm toan tăng clo máu không tăng khoảng trống. Cơ chế ở đây là do: (1) Mức lọc cầu thận được cải thiện sau điều trị làm tăng giữ Cl^- nên làm giảm nhẹ khoảng trống anion do pha loãng; (2) Thận hồi phục chức năng lọc sẽ tăng đào thải muối ceton (NaB) được tạo ra từ bicarbonat.

$$\mathbf{HB + NaHCO_3^- \rightarrow NaB + H_2CO_3}$$

Thận tái hấp thu anion ceton kém nhưng sự mất anion này được bù trừ bằng cách tăng tái hấp thu Cl^-. Ngược lại, khi mới có biểu hiện, bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan mà sự tưới máu thận vẫn bình thường có thể có ceton niệu nặng, nhiễm toan chuyển hóa nặng nhưng khoảng trống anion

chỉ hơi tăng. Ngoài ra, còn có những ràng buộc nhất định giữa tăng khoảng trống anion với hạ HCO_3^- và mất Na^+ hay K^+ của β hydroxybutyrat dẫn tới giảm khoảng trống anion mà không làm thay đổi sự bài xuất H^+ hay mức độ tăng của nhiễm toan.

Vì que thử ceton (Ketostix) thử phản ứng với acetoacetat, rất ít phản ứng với aceton và không hề phản ứng với acid ceto và β–hydroxybutyrat, nên khi bệnh nhân khá lên, phản ứng của Ketostix có thể dương tính mạnh hơn do tăng mức chuyển hóa hydroxybutyrat thành acetoacetat. Chính vì vậy, theo dõi tình trạng lâm sàng và sự giảm khoảng trống anion thường chính xác hơn đo nồng độ aceton máu. Ngược lại, khi có nhiễm toan tăng acid lactic kèm theo, sự thay đổi tình trạng oxy hóa có thể làm tăng β- hydroxybutyric và làm giảm nồng độ acetoacetat có thể định lượng được, nên sẽ làm giảm phản ứng nitroprussid.

c. Nhiễm toan tăng thể ceton do rượu

Đây là một tình trạng thường gặp ở những bệnh nhân nghiện rượu bị suy dinh dưỡng. Đa số họ có rối loạn hỗn hợp cả toan lẫn kiềm (khoảng 10% số người này có đồng thời 3 loại rối loạn toan- kiềm). Bệnh nhân có giảm HCO_3^-, nhưng có đến một nửa số người có pH kiềm. Ba kiểu nhiễm toan ở người nghiện rượu là: (1) Nhiễm toan chuyển hóa do tăng thể ceton trong máu; (2) Nhiễm toan có tăng acid lactic máu do chuyển hóa rượu làm tăng tỷ lệ NADH/NAD dẫn tới tăng sản xuất và giảm sử dụng lactat; đồng thời có thiếu vitamin B_1 kèm theo làm ức chế men pyruvat carboxylase dẫn tới tăng sinh acid lactic, thường gặp tăng lactat vừa hoặc nặng (> 6 mEq/L) khi đồng thời bị nhiễm khuẩn, viêm tụy, hạ đường máu; (3) Nhiễm toan tăng clo máu do mất bicarbonat qua nước tiểu khi có thể ceton niệu. Kiềm chuyển hóa xuất hiện khi nôn và kiệt nước. Kiềm hô hấp xuất hiện khi cai rượu, hoặc khi có bệnh gan hay nhiễm khuẩn phối hợp. Khoảng một nửa số bệnh nhân có tăng hoặc hạ đường máu. Khi đường máu > 2,5 g/L, khó phân biệt với nhiễm toan tăng thể ceton do đái tháo đường. Cần dựa vào tiền sử không có đái tháo đường và không có hiện tượng không dung nạp đường khi bắt đầu điều trị để loại trừ nhiễm toan trong đái tháo đường.

D. Độc chất

Nhiễm chất độc và thuốc có thể làm tăng khoảng trống anion do làm tăng acid nội sinh, ví dụ methanol (chuyển thành acid formic), ethylen glycol (thành acid oxalic và acid glycolic), và salicylat (làm tăng acid salicylic và acid lactic), gây ra tình trạng hỗn hợp nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm kiềm hô hấp.

E. Nhiễm toan trong hội chứng tăng urê máu

Khi mức lọc cầu thận giảm xuống < 20 ml/phút, thì thận sẽ mất khả năng đào thải H^+ và các anion acid như PO_4^{3-} và SO_4^{2-} gây nên nhiễm toan tăng khoảng trống anion. Các anion không định lượng sẽ "thay thế" HCO_3^-. Có thể gặp nhiễm toan tăng clo và có khoảng trống anion bình thường ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hơn.

Nhiễm toan không biến đổi khoảng trống anion (Bảng 4- 16)

Điểm cơ bản trong tình trạng này là hạ HCO_3^- trong nhiễm toan chuyển hóa được phối hợp với tình trạng tăng clo máu, nên không làm thay đổi khoảng trống anion. Nguyên nhân chủ yếu là mất HCO_3^- qua đường tiêu hóa và bệnh lý ống thận mất khả năng acid hóa nước tiểu (nhiễm toan ống thận). Đưa vào nồng độ anion niệu, ta có thể phân biệt được hai nguyên nhân này.

A. Mất HCO_3^- qua ống tiêu hóa

Nhiều vị trí trên ống tiêu hóa bài tiết HCO_3^-, đặc biệt là dịch tụy và dịch tiết ruột non chứa rất nhiều HCO_3^-. Tiêu chảy nặng và dẫn lưu dịch tụy có thể gây mất nhiều HCO_3^-. Vì hồi tràng và đại tràng giữ ion Cl^- khi mất ion HCO_3^-, nên dẫn tới tăng clo máu. Ngoài ra, mất dịch trong cơ thể cũng dẫn tới việc thận tăng giữ Cl khi có hiện tượng hạ HCO_3^- máu. Bệnh nhân bị mở thông bàng quang- đại tràng sigma cũng có tăng clo máu do ruột tiết nhiều HCO_3^- nên Cl^- bị giữ lại.

B. Nhiễm toan ống thận

Trong bệnh lý này, nhiễm toan có thể do mất khả năng bài xuất H^+ (không sản xuất đủ HCO_3^- mới) hoặc không tái hấp thu được HCO_3^-. Dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, pH niệu, khoảng trống anion niệu và kali máu, người ta có thể phân biệt được 4 thể bệnh khác nhau.

1. Nhiễm toan ống lượn xa cổ điển (typ I)

Thể này có nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu và hạ kali máu do ống lượn xa mất khả năng đào thải ion H^+. Dù nhiễm toan, nhưng pH niệu không thể trở thành toan, mà luôn luôn > 5,5 nên làm chậm sự gắn H^+ với phosphat ($H^+ + HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4$) và hậu quả là không thải được các loại acid này. Hơn nữa, sự bài tiết NH_4Cl^- qua nước tiểu cũng giảm nên khoảng trống anion niệu (+). Sự bài tiết K^+ tăng lên, có lẽ do ít bị tranh chấp với ion H^+ tại ống lượn xa. Do đáp ứng với hiện tượng mất muối tại thận, aldosteron máu tăng. Hay có calci hóa thận và sỏi thận trong thể này.

2. Nhiễm toan ống lượn gần (typ II)

Đây là tình trạng nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu và hạ kali máu do ống lượn gần mất khả năng tái hấp thu ion HCO_3^-. Các thuốc ức chế men anhydrase carbonic (acetazolamid) có thể gây nên tình trạng tương tự. Bình thường, khoảng 90% HCO_3^- do cầu thận lọc ra sẽ được tái hấp thu tại ống lượn gần. Ống lượn xa rất ít khả năng hấp thu HCO_3^-, mà ngược lại, khi có quá nhiều HCO_3^-, sẽ bị rối loạn hoạt động. Có lẽ do mất HCO_3^- nhiều qua nước tiểu làm giảm HCO_3^-máu nên giảm sự cung cấp HCO_3^- tại ống lượn xa. Và khi HCO_3^- máu hạ < 15- 18 mEq/L, thì ống lượn xa sẽ không bị tràn ngập HCO_3^- nữa, và trở lại hoạt động bình thường. Khi đó, nước tiểu sẽ không có HCO_3^- và pH niệu trở về tính acid. Mất dịch do dùng lợi niệu thiazid là cách điều trị để tăng tái hấp thu HCO_3^- ở ống lượn gần, làm giảm lượng HCO_3^- đến ống lượn xa, bớt đái ra bicarbonat và tạo được nước tiểu toan. Nhiều HCO3¯ đến ống lượn xa cũng làm tăng bài tiết K^+, có thể dẫn đến hạ kali máu nếu bệnh nhân nhận nhiều HCO_3^-hoặc không nhận đủ K^+. Trong nhiễm toan ống lượn gần cũng hay gặp thêm các rối loạn hấp thu các yếu tố khác tại ống lượn gần gây ra đường niệu, acid amin niệu, phosphat niệu, acid uric niệu. Các nguyên nhân chính là bệnh đa u tủy xương có kèm hội chứng Fanconi và các thuốc độc thận.

3. Nhiễm toan do ống thận có kèm suy cầu thận (typ III)

Khi mức lọc cầu thận giảm xuống đến 20- 30 ml/phút sẽ có ảnh hưởng đến khả năng tạo NH_3 nên giảm bài xuất $NH_4^+Cl^-$, dẫn tới nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu mà kali máu vẫn bình thường. Khi mức lọc giảm nặng hơn, sẽ gây nhiễm toan có tăng khoảng trống anion trong hội chứng tăng urê máu.

4. Nhiễm toan do ống thận có kèm hạ renin và hạ aldosteron máu (typ IV)

Đây là thể duy nhất vừa có tăng kali máu lẫn tăng clo máu trong nhiễm toan chuyển hóa; do thiếu aldosteron hoặc có chất đối kháng aldosteron gây tổn thương sự tái hấp thu natri và bài xuất các ion K^+ và H^+ tại ống lượn xa. Rất hay bị mất muối do thận. Hạ aldosteron tương đối do hạ renin máu rất hay gặp trong bệnh thận do đái tháo đường, bệnh ống thận- tổ chức kẽ, xơ thận do tăng huyết áp và trong bệnh AIDS. Ở những bệnh nhân này, cần cẩn thận khi dùng các thuốc có thể làm tăng kali máu như các thuốc ức chế men chuyển (làm giảm thêm aldosteron), các thuốc ức chế thụ thể aldosteron như spironolacton, các thuốc chống viêm không steroid.

C. Nhiễm toan do pha loãng

Truyền nhanh bằng dung dịch muối sinh lý có thể gây nhiễm toan tăng clo máu nhẹ.

D. Nhiễm toan tăng thể ceton do đái tháo đường đang được điều trị (xem ở trên)

E. Sau giai đoạn hạ thán khí máu

Khi bị nhiễm kiềm hô hấp kéo dài, thận giảm bài xuất $NH_4^+Cl^-$ nên dẫn tới tăng Cl^- và hạ HCO_3^- máu. Nếu điều trị chống nhiễm kiềm hô hấp quá nhanh, PCO_2 tăng nhanh đột ngột mà HCO_3^- vẫn duy trì ở mức thấp cho tới khi thận bắt đầu sản xuất HCO_3^-, nghĩa là nhiều ngày sau, và như vậy trong khoảng thời gian này sẽ bị nhiễm toan chuyển hóa.

F. Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch quá mức

Khi nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch dịch nuôi dưỡng có thể chứa quá nhiều acid amin như hydroclorid arginin và lysin sẽ làm pH trở nên toan.

Bảng 4- 16. Các loại nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu mà khoảng trống anion không thay đổi[1]

	Rối loạn do bệnh lý thận	K^+ máu	Bài tiết H^+ ở ống lượn xa		Khoảng trống anion niệu	Xử trí
			pH niệu	NH_4 và các acid khác		
Mất HCO_3^-	(-)	↓	< 5,5	↑↑	(-)	Cung cấp Na^+, K^+, HCO_3^-
Toan do ống thận I. Toan ống lượn xa (cổ điển)	Rối loạn bài tiết H^+ ống lượn xa	↓	> 5,5	↓	(+)	Bù kiềm, từ 1-3 mEq/kg/ngày
II. Toan do ống lượn gần	Rối loạn bài tiết ở ống lượn gần	↓	< 5,5	Bình thường	(+)	$NaHCO_3$ hay $KHCO_3$ (10-15 mEq/kg/ngày)
III. Suy cầu thận	Rối loạn sản xuất NH_3	Bình thường	< 5,5	↓	(+)	Bù $NaHCO_3$(1-3mEq/kg/ngày)
IV. Hạ renin-hạ aldosteron	Rối loạn tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa, rối loạn bài tiết K^+ và H^+	↓	< 5,5	↓	(+)	Fludrocortison 0,1-0,5 mg/ngày, Lasix x 40-160 mg/ngày $NaHCO_3$ (1-3 mEq/kg/ngày)

1 Được phép trích có sửa đổi của Cogan MG từ Fluid and Electrolytes: Physiology and Phathophysiology. Appleton & Lange, 1991.

Dựa vào khoảng trống anion niệu để đánh giá nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu

Bình thường khi nhiễm toan, cơ thể tăng đào thải $NH_4^+Cl^-$ qua thận để tăng cường loại bỏ ion H^+. NH_3 phản ứng với H^+ để tạo nên NH_4^+ và kết hợp với Cl^- để được thải ra ngoài. Bình thường thận thải 30mEq $NH_4^+Cl^-$/ngày, nhưng khi quá tải acid, có thể thải tới 200mEq/ngày.

Khoảng trống anion từ một mẫu nước tiểu bất kỳ (bằng $[Na^+ + K^+] - Cl^-$) phản ánh khả năng bài xuất NH_4Cl, theo phương trình sau:

$$Cl^- + NH_3^- + H^+ = NH_4Cl$$

Giá trị bình thường của khoảng trống anion niệu là 80. Giá trị (80- NH_3) cho phép phân biệt giữa nhiễm toan chuyển hóa do thận hay do đường tiêu hóa. Nếu nguyên nhân là do tại đường tiêu hóa (mất HCO_3^- trong tiêu chảy), khả năng toan hóa nước tiểu của thận vẫn bình thường, nên có sự tăng bài tiết NH_4Cl; và giá trị này sẽ là số âm (ví dụ - 30 mEq/L). Nếu là nhiễm toan do ống lượn xa thì giá trị này sẽ là số dương (ví dụ + 25 mEq/L); vì bệnh lý chủ yếu ở đây là mất khả năng bài xuất H^+ của thận, nên không thể tăng bài xuất NH_4Cl được. pH niệu thường không khác nhau trong hai trường hợp này. Bởi vì dù có nhiễm toan, nhưng nếu mất nước do tiêu chảy làm giảm vận chuyển Na^+ tới ống lượn xa, sẽ giảm sự trao đổi ion giữa Na^+ và H^+, nên pH niệu vẫn thấp, < 5,3. Khi pH niệu cao tương đối, vẫn có sự thải trừ H^+ nhờ hệ đệm $NH_3 \rightarrow NH_4$,do hệ số pK của phản ứng này cao tới 9,1. Mất kali do tiêu chảy hoặc quá lạm dụng thuốc tẩy có thể làm ảnh hưởng khả năng toan hóa nước tiểu. Vì vậy, khi có mất dịch, khoảng trống anion niệu cho biết khả năng toan hóa nước tiểu chính xác hơn là pH niệu.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thường thì chủ yếu là gặp triệu chứng của bệnh chính. Tăng thông khí bù trừ là dấu hiệu lâm sàng quan trọng và có thể bị nhận định nhầm là bệnh lý hô hấp nếu nặng. Nhịp thở kiểu Kussmaul (thở dài, thở sâu, đều) hay gặp.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm pH máu, giảm HCO_3^-, giảm PCO_2. Khoảng trống anion có thể bình thường (nếu là có tăng clo máu), hoặc tăng (nếu clo máu bình thường). Có thể gặp tăng kali máu.

Điều trị

A. Nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion

Chủ yếu là điều trị bệnh chính, ví dụ dùng insulin và truyền dịch trong điều trị đái tháo đường để đảm bảo tốt tình trạng tưới máu tổ chức. Chuyển hóa lactat sẽ sản sinh HCO_3^- làm tăng pH. Việc dùng HCO_3^- được áp dụng trong điều trị tăng kali máu (bảng 4- 7) và một số thể nhiễm toan mà khoảng trống anion bình thường. Việc dùng HCO_3^- để điều trị nhiễm toan có tăng khoảng trống anion rất trái ngược nhau. Dùng một lượng lớn HCO_3^- có thể gây tác dụng xấu như làm tăng natri và tăng độ thẩm thấu máu. Hơn nữa, HCO_3^- dễ phân ly thành CO_2 và ngấm dễ dàng vào trong tế bào gây hạ pH nội bào và như vậy có thể làm tổn hại chức năng tế bào vì nước phản ứng với CO_2 sẽ tạo acid H_2CO_3 làm toan hóa nội bào nặng hơn. Tuy nhiên trong thực tế, mức độ ảnh hưởng của nó chưa thật rõ rệt. Mặt khác, khi đưa kiềm vào sẽ kích thích men phosphofructokinase, sẽ làm nặng thêm tình trạng nhiễm toan chuyển hóa tăng lactic do tăng sản sinh lactat. Truyền kiềm cũng làm tăng sinh thể ceton. Tuy nhiên, khi ngộ độc acid salicylic, cần truyền kiềm, trừ phi đã có hiện tượng kiềm máu bù trừ do tăng thông khí, vì tăng pH sẽ tạo điều kiện chuyển từ salicylat thành acid salicylic khó ngấm vào tế bào hơn nên có tác dụng bảo vệ hệ thần kinh trung ương. Khi nhiễm toan do rượu, cần điều trị bằng vitamin B_1 và glucose để tránh hội chứng bệnh não Wernicke. Cách tính lượng kiềm cần bù như sau:

Lượng kiềm thiếu hụt (HCO_3^-) = 1/2 trọng lượng cơ thể (kg) x (24- HCO_3^-)

Nửa lượng kiềm hụt này cần được đưa vào cơ thể trong vòng 3- 4 giờ đầu để tránh quá tải dịch và quá kiềm.

B. Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường (bảng 4- 16)

Trong nhiễm toan ống thận, cần bổ sung bicarbonat vì có sự ứ đọng acid trong cơ thể. Tuy vậy, trong nhiễm toan do ống lượn gần, trừ khi quá nặng, còn thì không nên dùng bicarbonat vì tác dụng rất thất thường và không cần thiết. Nếu nồng độ bicarbonat tăng do truyền kiềm, nồng độ chất này trong dịch lọc cầu thận sẽ cao vượt quá khả năng tái hấp thu của ống lượn gần, làm mất bicarbonat qua nước tiểu và sẽ kéo theo mất kali, làm nặng thêm tình trạng hạ kali máu. Vì vậy, nếu bù kiềm, cần đưa kèm kali trong xử trí nhiễm toan do ống lượn gần.

4. NHIỄM KIỀM CHUYỂN HÓA

Phân loại

Đặc điểm chung của nhiễm kiềm chuyển hóa là tăng HCO_3^- máu. Tăng HCO_3^- máu còn gặp trong nhiễm toan hô hấp mạn tính, nhưng phân biệt dễ dàng dựa vào pH máu. Nên phân loại nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hóa thành hai nhóm dựa vào sự đáp ứng với muối hoặc clo niệu, là những chỉ thị của tình trạng thể tích dịch (bảng 4- 17). Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với muối là dấu hiệu của mất dịch ngoại bào, còn không đáp ứng muối là tình trạng quá tải dịch. Ít khi có tăng PCO_2 bù trừ lên quá 55 mmHg. Nếu vượt quá chứng tỏ có nhiễm toan hô hấp kèm theo.

Bảng 4-17. Nhiễm kiềm chuyển hoá[1]

Đáp ứng với dung dịch muối (clo niệu < 10mEq/L)	Không đáp ứng với dung dịch muối (clo niệu > 10mEq/L)
Cơ thể có quá nhiều bicarbonat	**Tăng tổng lượng bicarbonat cơ thể**
Nhiễm kiềm do thận	Nhiễm kiềm do thận
Dùng thuốc lợi niệu	A. Huyết áp bình thường
Dùng các anion ít tái hấp thu (carbenicllin, penicillin, sulfat, phosphat).	Hội chứng Batter (mất muối qua thận, cường aldosteron thứ phát).
Sau khi điều trị tăng thán máu	Mất kali nặng
Nhiễm kiềm do ống tiêu hóa	Nhiễm kiềm do nuôi dưỡng trở lại
Mất HCl do nôn, hút dịch dạ dày	Tăng calci máu và suy cận giáp
Tiêu chảy nhiều clo	B. Có tăng huyết áp
Dùng kiềm ngoại sinh	Tăng corticoid chuyển hoá muối nội sinh
$NaHCO_3$ (chất xốp bánh mỳ)	Cường aldosteron tiên phát
Uống thuốc kháng toan chứa nhiều lactat, citrat, gluconat, acetat.	Cường renin máu
Truyền máu	Thiếu men thượng thận bẩm sinh loại 11 và 17 - hydroxylase
Tổng lượng bicarbonat cơ thể bình thường	Hội chứng Liddle
Nhiễm kiềm do mất dịch.	Tăng corticoid chuyển hoá muối ngoại sinh
	Ngộ độc cam thảo

[1]Được phép trích có sửa đổi của Narins RG et al từ Diagnostic strategies in disorder of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. Am J Med 1982; 72-496.

A. Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với dung dịch muối

Đây là loại hay gặp nhất, có đặc điểm là giảm thể tích ngoại bào huyết áp bình thường và hạ kali máu. Đôi khi có thể gặp hạ huyết áp hoặc tụt huyết áp khi thay đổi tư thế. Ví dụ khi nôn hoặc hút dịch dạ dày qua ống thông (sonde), mất acid (HCl) làm kiềm máu, còn mất clo và mất khối lượng sẽ làm nhiễm kiềm kéo dài do chức năng lọc của thận giảm sẽ làm tăng tái hấp thu Na^+ và HCO_3^- của thận. Vì có mất clo qua HCl, NaCl và KCl của dịch vị, anion còn lại vẫn được sản xuất và HCO_3^- là chất sẽ được tăng tái hấp thu tại ống lượn gần. Sự tái hấp thu Cl^- (và Na^+) của thận rất mạnh nên clo niệu sẽ thấp (<10- 20 mEq/L). Khi nhiễm kiềm, đái ra bicarbonat sẽ làm tăng thải Na^+ ngay cả khi có mất dịch. Vì vậy đo nồng độ Cl^- chính xác hơn Na^+ để đánh giá tình trạng dịch ngoại bào, trừ trường hợp bệnh nhân mới được điều trị bằng lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này, nước tiểu sẽ có nhiều Na^+ và Cl^- , dù có mất dịch ngoại bào. Khi ngừng thuốc lợi niệu, nồng độ Cl^- niệu sẽ giảm.

Nhiễm kiềm chuyển hóa thường có mất kali kèm theo, một phần do chính tác dụng trực tiếp của nhiễm kiềm lên sự hấp thu K^+ của cầu thận, và một phần là do cường aldosteron thứ phát do mất dịch làm cho nhiễm kiềm chuyển hóa càng nặng thêm vì làm tăng tái hấp thu bicarbonat ở ống lượn gần và tăng bài tiết ion H^+ ở ống lượn xa. Điều trị bằng KCl sẽ hồi phục rối loạn này, cho nên việc dùng KCl là rất quan trọng trong điều trị.

1. Nhiễm kiềm mất dịch

Dùng thuốc lợi niệu có thể gây mất dịch ngoại bào và muối nhanh chóng. Vì không mất HCO_3^- kèm theo, nên tổng lượng HCO_3^- có thể vẫn bình thường, nhưng nồng độ HCO_3^- máu tăng do máu bị cô đặc, ngược với tình trạng nhiễm toan do pha loãng.

2. Nhiễm kiềm sau tăng thán khí máu

Khi nhiễm toan hô hấp mạn tính, có thể tăng HCO_3^- bù trừ (bảng 4- 13). Ngoài ra, tăng thán khí máu cũng ảnh hưởng trực tiếp lên khả năng tái hấp thu NaCl của ống lượn gần dẫn tới mất nước ngoại bào. Nếu làm giảm PCO_2 nhanh, bằng thở máy chẳng hạn, sẽ xảy ra nhiễm kiềm chuyển hóa cho tới khi đào thải HCO_3^- qua nước tiểu đầy đủ. Mất thể tích sẽ gây ức chế đào thải HCO_3^- của thận cho tới lúc bù đủ clo. Nhiều bệnh nhân bị nhiễm toan hô hấp mạn được điều trị bằng lợi niệu lại càng làm nặng thêm nhiễm kiềm chuyển hóa.

B. Nhiễm kiềm không đáp ứng với dung dịch muối

1. Cường aldosteron

Trường hợp cường aldosteron tiên phát sẽ làm quá tải dịch ngoại bào và cao huyết áp. Kiềm chuyển hóa có hạ kali máu, xảy ra do tác động của corticoid chuyển hóa muối tại thận. Để tìm cách làm giảm thể tích ngoại bào, thận thải nhiều NaCl nên Na^+ niệu cao (> 20mEq/L hoặc hơn). Điều trị bằng NaCl cũng chỉ làm tăng thêm thể tích và tăng huyết áp và sẽ không giải quyết được nguyên nhân của thừa corticoid chuyển hóa muối.

2. Dùng kiềm khi có giảm mức lọc cầu thận

Khi uống một lượng kiềm lớn, thải nhiều bicarbonat qua nước tiểu luôn giúp cho thận có chức năng bình thường điều hòa để tránh nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhưng nếu thận suy, sẽ không thải đủ Na^+ qua nước tiểu khi uống một lượng bicarbonat hay những muối của các acid hữu cơ có thể chuyển hóa được như lactat natri, citrat natri hoặc gluconat natri dùng chống toan dạ dày mạnh, sẽ xuất hiện nhiễm kiềm chuyển hóa. Trong hội chứng sữa-kiềm, do uống thường xuyên một lượng lớn thuốc chống toan và sữa sẽ làm suy thận do tăng calci máu. Thận suy không thải đủ lượng kiềm uống vào ra nước tiểu gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Tác động của tăng calci máu lên thận gây mất nước sẽ làm trầm trọng thêm nhiễm kiềm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thương không có triệu chứng đặc trưng. Có thể gặp tụt huyết áp do tư thế. Có yếu cơ và giảm phạn xạ nếu hạ K^+ máu rõ. Ít khi gặp têtani hay tăng kích thích thần kinh cơ.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bicarbonat và pH máu tăng, tăng PCO_2 máu, hạ K^+ và clo, có thể tăng khoảng trống anion.

Điều trị

Nhiễm kiềm nhẹ không cần điều trị. Nhưng nhiễm kiềm nặng (pH > 7,6) hoặc khi có triệu chứng thì cần điều trị cấp cứu.

A. Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với dung dịch muối

Mục tiêu điều trị là hồi phục lượng dịch ngoại bào bị mất. Tùy mức độ mất nước mà có thể dùng khối lượng NaCl9 ‰ và KCl phù hợp. Ngừng lợi tiểu và dùng các thuốc ức chế H_2 ở người nhiễm kiềm do hút dạ dày. Nếu có bệnh lý tim phổi làm cản trở việc hồi phục thể tích dịch phù hợp, dùng acetazolamid 250- 500 mg tĩnh mạch 4- 6 giờ/lần. Cần cảnh giác hạ kali máu vì có thể tăng mất kali qua bicarbonat niệu. Cũng có thể dùng acid yếu khi cấp cứu. Truyền HCl 0,1 mmol/L qua tĩnh mạch trung ương (vì dễ gây xơ mạch máu nhỏ). Liều lượng cần tính để làm hạ nồng độ HCO_3^- xuống còn một nửa trong vòng 2- 4 giờ, thường tính bằng 1/2 trọng lượng cơ thể (Kg) x Lượng bicarbonat cần thiết. Nếu có suy thận, cần lọc máu.

B. Nhiễm kiềm chuyển hóa không đáp ứng với dung dịch muối

Liệu pháp điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá không đáp ứng với dung dịch muối bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u tiết corticoid khoáng và ngăn chặn tác dụng của aldosteron bằng chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc bằng spironolacton. Nhiễm kiềm chuyển hoá trong cường aldosteron nguyên phát chỉ có thể điều trị bằng bồi phụ đủ kali.

ĐIỀU TRỊ BẰNG DỊCH

Đại đa số những người cần muối và điện giải qua truyền tĩnh mạch là do họ không có khả năng uống lượng dịch cần thiết để duy trì. Giới hạn chịu đựng của cơ thể cho phép mở rộng phạm vi một cách hợp lý trong xử trí miễn là chức năng thận bình thường để đảm nhiệm được khả năng điều hòa.

Một người lớn trung bình, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch hoàn toàn cần từ 2500- 3000 ml đường 5% trong muối 0,2 % (34 mEq Na^+ và 34 mEq Cl^-/lít). Mỗi lít cần bổ sung 30 mEq KCl. Trong 3 lít tổng lượng clo cần là 192 mEq thì vẫn dung nạp tốt. Bồi phụ dịch mất từ đường tiêu hóa được chỉ dẫn trong bảng 4- 18.

Khi cần duy trì hoặc vừa duy trì vừa bổ sung bằng tiêm truyền, tổng lượng dịch cần rải đều trong 24 giờ để đảm bảo cơ thể sử dụng được.

Nếu nuôi dưỡng đường tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài > 1 tuần, cần bổ sung thêm acid amin, lipid, vi lượng, vitamin (xem chương 12).

Bảng 4-18. Phác đồ hướng dẫn thay thế dịch mất qua da và đường tiêu hoá[1]

	Nồng độ điện giải trung bình				Thay thế cho mỗi lít mất				
	Na^+ (mEq/L)	K^+ (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	HCO_3^- (mEq/L)	Muối 9‰(ml)	Muối 4,5‰(ml)	Đường 5%(ml)	KCl (mEq/L)	$NaHCO_3$ 7,5% (45 mEq HCO_3^-/ống)
Mồ hôi	30 - 50	5	50			500	500	5	
Dịch dạ dày	10	10	10			300	700	20	
Dịch tụy	130	5	35	115		400	600	5	2 ống
Dịch mật	145	5	100	25	600		400	5	1/2 ống
Dịch tá tràng	60	15	100	10		1000		15	0,25 ống
Dịch hồng tràng	100	10	60	60		600	400	10	1 ống
Tiêu chảy do đại tràng	140	10	85	60		1000		10	1 ống

[1]Nếu không bị tiêu chảy, nồng độ Na^+ trong dịch ruột sẽ thấp (40mEq/l).

Thận 5

BS. Suzanne Watnick, Gail Morrison
Ths. Nguyễn Văn Bàng

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN

Bệnh nhân sẽ đến khám do bệnh thận theo hai kiểu sau: do phát hiện tình cờ khi kiểm tra sức khỏe, hoặc do có những chứng cứ rõ ràng của suy thận như huyết áp cao, phù, buồn nôn, đái máu. Khi gặp cả hai kiểu bệnh này đều phải đánh giá mức độ nặng và tìm nguyên nhân, bao gồm các điểm sau:

1. Đánh giá thời gian bị bệnh
2. Xét nghiệm nước tiểu cẩn thận
3. Đánh giá mức lọc cầu thận.

Việc hỏi bệnh và khám thực thể, tuy đều quan trọng, nhưng phải tuỳ theo biểu hiện bệnh. Việc phân loại chẩn đoán sâu hơn là tùy vào tổn thương giải phẫu trước thận, tại thận hoặc sau thận; và tùy vào bản chất bệnh: tổn thương ở cầu thận, ống thận, tổ chức kẽ hay dị dạng mạch thận.

THỜI GIAN BỊ BỆNH

Bệnh thận có thể là cấp hoặc mạn tính. Suy thận cấp thì chức năng thận xấu đi từng giờ hoặc từng ngày, làm ứ đọng sản phẩm chuyển hóa nitơ (urê, creatinin) trong máu và được gọi là hội chứng tăng nitơ máu (azotemia). Suy thận mạn là do mất chức năng thận sau hàng tháng, hàng năm. Việc phân biệt hai loại suy thận này rất quan trọng cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Trong suy thận mạn, thường không có thiểu niệu. Còn thiếu máu (do thận không sản xuất đủ erythropoietin) lại rất hiếm gặp trong suy thận cấp. Khi kích thước thận bé, thường là suy thận mạn; tuy nhiên, kích thước thận bình thường có thể gặp cả trong suy thận cấp lẫn suy thận mạn tính.

XÉT NGHIỆM NƯỚC TIỂU

Xét nghiệm nước tiểu kỹ lưỡng giống như "sinh thiết thận cho một người nghèo". Cần lấy nước tiểu giữa dòng. Nếu không thể được, có thể lấy qua thông tiểu. Vì càng để lâu các thành phần trong nước tiểu càng bị hủy hoại nhiều, nên cần xét nghiệm càng nhanh càng tốt. Thường là phải làm sơ bộ bằng que nhúng, nếu có bất thường sẽ làm các xét nghiệm soi kính hiển vi. Que nhúng có thể cho biết: tỷ trọng, pH, protein, đường, hemoglobin, thể ceton, nitrit và men esterase của bạch cầu. Xét nghiệm vi thể phải tập trung tìm các yếu tố hữu hình như: các tế bào, trụ, tinh thể, các vi khuẩn.

Từng nhóm triệu chứng qua xét nghiệm nước tiểu sẽ là những dấu hiệu chỉ ra những bệnh thận nhất định (bảng 5- 1). Thường là cặn nước tiểu, nhất là trong bệnh thận mạn tính và các bệnh thận cấp tính trước thận hoặc sau thận. Hồng cầu biến dạng khi đi từ mao mạch thận qua màng đáy vào khoang nước Bowman. Có hồng cầu biến dạng, trụ và protein nhẹ chứng tỏ bệnh lý viêm thận. Trụ niệu là do mucoprotein Tamm- Horsfall trong nước tiểu tạo ra theo hình thái của ống thận nơi trụ hình thành. Protein niệu cao và nhiều lipid niệu chứng tỏ hội chứng thận hư. Có trụ hạt sắc tố cùng với liên bào ống thận riêng rẽ hoặc nằm trong trụ hạt gợi ý có hoại tử ống thận cấp, có thể gặp trong suy thận cấp. Nước tiểu có bạch cầu, trụ bạch cầu, hồng cầu và một ít protein thường gặp trong viêm thận kẽ. Mủ niệu đơn thuần chứng tỏ nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Hồng cầu niệu và protein niệu sẽ được đề cập kỹ dưới đây.

Bảng 5- 1. Ý nghĩa các loại trụ niệu

Loại trụ	Ý nghĩa lâm sàng
Trụ trong	Cô đặc nước tiểu, sốt, hoạt động thể lực quá sức, đang điều trị lợi niệu (không phải bệnh thận)
Trụ hồng cầu	Viêm cầu thận
Trụ bạch cầu	Viêm đài bể thận, viêm thận kẽ (viêm hoặc nhiễm khuẩn)
Trụ tế bào ống thận	Hoại tử ống thận cấp, viêm thận kẽ
Trụ hạt, thô	Không đặc hiệu, do trụ và tế bào thoái hóa
Trụ sáp, lớn	Suy thận mạn (chứng tỏ có ứ trệ trong ống góp)

Protein niệu

Phát hiện bằng que nhúng là cách xét nghiệm thường quy hay dùng nhất để phát hiện protein niệu, đặc biệt là albumin niệu. Tuy nhiên, vì kết quả

phụ thuộc nhiều vào mẫu nước tiểu được cô đặc hay bị pha loãng, nên các chính xác nhất là định lượng protein niệu 24 giờ. Có hội chứng thận hư (>3,5 g protein niệu/ 24 giờ) có nhiều ý nghĩa bệnh lý. Vì vậy, khi dương tính qua que nhúng, cần định lượng protein niệu 24 giờ. Nếu > 150 mg/24 giờ là có protein niệu.

Protein niệu không phải là một bệnh, mà là một dấu hiệu đang có một bệnh lý nào đó của thận. Khi do bệnh thận hoặc bệnh toàn thân, thường có các dấu hiệu bệnh lý khác đi kèm như: tăng urê và creatinin huyết thanh, cặn nước tiểu bất thường, các biểu hiện bệnh toàn thân như sốt, ban, viêm mạch.

Có bốn nguyên nhân chính gây protein niệu:

1. Protein niệu chức năng là điển hình của một quá trình bệnh nhẹ do các yếu tố sinh- tâm lý như bệnh cấp tính, hoạt động thể lực, sang chấn tình cảm, và protein niệu do tư thế hay gặp ở người dưới 30 tuổi khi đứng lâu. Loại này thường protein niệu thấp < 1g/ngày.

2. Protein niệu do sản xuất quá nhiều các protein lọc được qua thận như protein Bence- Jones trong bệnh đa u tủy xương. Trên điện di protein niệu sẽ thấy có một đỉnh protein kín đáo.

3. Protein niệu cầu thận do bất thường màng đáy cầu thận hoặc đôi khi do thay đổi áp lực mao mạch cầu thận. Mọi bệnh lý cầu thận đều gây protein niệu. Qua điện di protein niệu sẽ thấy kiểu thể hiện một đỉnh albumin cao chứng tỏ có sự tăng vọt albumin qua màng đáy cầu thận bị tổn thương.

4. Protein niệu ống thận là do tổn thương khả năng tái hấp thu lượng protein bình thường được cầu thận lọc ra ống lượn gần. Các nguyên nhân chủ yếu là hoại tử ống thận cấp, nhiễm độc ống thận (chì, kháng sinh nhóm aminoglycosid) hoặc bệnh chuyển hoá di truyền (bệnh Wilson, hội chứng Fanconi).

Cần bắt đầu kiểm tra protein niệu bằng dùng que nhúng. Nhưng cách này thường bỏ sót các loại protein bất thường như protein Bence Jones trong bệnh đa u tủy xương, nên cần xét nghiệm bổ sung bằng phương pháp dùng acid sulfosalicylic. Bước tiếp theo là định lượng protein 24 giờ. Có một phương pháp bổ trợ là định lượng protein niệu và creatinin niệu trong một mẫu nước tiểu lấy ngẫu nhiên. Tỷ lệ protein niệu/ creatinin niệu bình thường là < 0,2 và tương ứng khá chặt chẽ với nồng độ protein khoảng 200 mg/ 24 giờ. Điện di protein niệu cũng rất có ích như đã nêu trên. Nếu bệnh nhân vừa có protein niệu vừa giảm chức năng thận, cần sinh thiết thận. Hậu quả của protein niệu sẽ được đề cập trong phần hội chứng thận hư.

Điều trị bao giờ cũng phải hướng tới nguyên nhân cơ bản. Đôi khi điều trị làm giảm protein niệu cũng có tác dụng ngăn chặn bệnh thận tiến triển. Các thuốc ức chế men chuyển thường là hữu ích, vì chúng làm giảm sức cản ở các tiểu động mạch đi nhiều hơn ở các tiểu động mạch đến, nên làm giảm áp lực tại cầu thận và giảm bài xuất protein qua nước tiểu. Tuy nhiên, các thuốc này chỉ có tác dụng tốt khi mức lọc cầu thận chưa giảm quá nặng, vì chúng có thể gây nên suy thận và tăng kali máu ở người có chức năng thận đã giảm nặng. Hậu quả việc ăn kiêng sẽ được đề cập trong phần suy thận mạn.

Hồng cầu niệu

Khi có từ trên 3- 5 hồng cầu trên một vi trường có độ phóng đại cao thì gọi là hồng cầu niệu. Thường thì hồng cầu niệu được phát hiện tình cờ khi dùng que nhúng kiểm tra hemoglobin niệu, hoặc khi có đái máu đại thể. Cần phải xác định lại bằng xét nghiệm vi thể, vì que nhúng có thể cho kết quả dương tính giả khi nước tiểu có vitamin C, củ cải đường, đại hoàng, có vi khuẩn hoặc myoglobin. Hồng cầu niệu thoáng qua hay gặp và thường không có ý nghĩa lâm sàng ở người <40 tuổi. Hiện nay, người ta không khuyến nghị xét nghiệm sàng lọc hàng loạt.

Hồng cầu niệu có thể do các nguyên nhân tại thận và ngoài thận. Nguyên nhân ngoài thận sẽ được đề cập trong chương 6. Các nguyên nhân tại thận chiếm khoảng 10% và thường được xem xét kỹ xem là do cầu thận hay ngoài cầu thận. Các nguyên nhân ngoài cầu thận phổ biến là nang thận, sỏi, viêm thận kẽ và u ác tính ở thận. Các nguyên nhân tại cầu thận gồm bệnh thận do IgA, bệnh màng đáy cầu thận mỏng, viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, viêm cầu thận tăng sinh màng và các hội chứng thận viêm trong bệnh hệ thống (xem chương 6 về đánh giá hồng cầu niệu).

ĐÁNH GIÁ MỨC LỌC CẦU THẬN

Mức lọc cầu thận là chỉ số hữu ích trong việc đánh giá chức năng thận. Mức lọc cầu thận đo lượng huyết tương được lọc qua mao mạch cầu thận và tương ứng chặt chẽ với khả năng lọc dịch và các chất khác của thận. Mức lọc cầu thận người bình thường thay đổi từ 150- 250 lít/24 giờ hoặc 100- 120 ml/phút/1,73m^2 da. Mức lọc cầu thận có xu hướng giảm cả trong các bệnh thận cấp và mạn tính. Mức lọc cầu thận thấp là chứng cứ chắc chắn cho bệnh thận tiến triển nặng hoặc cho biết sự giảm tổng lượng cầu thận chức năng.

Mức lọc cầu thận chỉ đo được một cách gián tiếp qua xác định độ thanh thải các chất trong huyết tương như creatinin hay inulin là những chất không gắn với protein và được lọc tự do qua cầu thận, không bị hấp thu mà cũng không được tiết thêm tại ống thận.

Công thức để tính độ thanh thải một chất là:

$$C = \frac{(U \times V)}{P}$$

Trong đó C là độ thanh thải, U và P là nồng độ chất đó trong nước tiểu và trong máu tính bằng mg/ 100 ml, và V là lưu lượng nước tiểu tính bằng ml/phút. Độ thanh thải inulin đo khi truyền tĩnh mạch liên tục inulin là thông số tốt nhất nhưng vì giá thành cao, truyền và đo phức tạp nên ít được dùng trong lâm sàng. Trong thực tế, độ thanh thải creatinin nội sinh (Ccr) hay được dùng nhất để đánh giá mức lọc cầu thận.

Creatinin là sản phẩm nitơ do chuyển hóa cơ sản sinh ra với nồng độ khá ổn định và được lọc qua thận một cách tự do, không bị tái hấp thu ở ống thận. Khi chức năng thận bình thường, tỷ lệ sản xuất ra và lọc qua thận ngang nhau nên nồng độ creatinin máu ổn định. Tuy nhiên, độ thanh thải creatinin không hoàn toàn trung thực với chức năng thận, vì những lý do sau: (1) một lượng nhỏ được loại trừ ở ống thận; lượng này càng lớn khi mức lọc cầu thận càng giảm; (2) khi suy thận nặng, các vi khuẩn ruột cũng phá hủy creatinin; (3) khối cơ của cơ thể và lượng thịt ăn vào của từng người cũng làm thay đổi nồng độ creatinin huyết tương; (4) các thuốc thường dùng như cimetidin, probenecid, trimethoprim làm giảm khả năng đào thải creatinin và tăng nồng độ creatinin máu một cách giả tạo; (5) độ chính xác khi đo đòi hỏi nồng độ creatinin máu ổn định suốt 24 giờ nên khi suy thận cấp đang tiến triển hoặc đang thoái lui, độ thanh thải creatinin không chính xác (bảng 5- 2).

Để đo độ thanh thải creatinin phải đo lượng nước tiểu 24 giờ và định lượng creatinin máu cùng ngày. Đo lượng nước tiểu 24 giờ không đúng là nguyên nhân sai số hay gặp nhất. Có một cách kiểm tra xem việc lấy nước tiểu 24 giờ có đầy đủ không là tính sự bài xuất creatinin 24 giờ; lượng bài xuất phải luôn ổn định:

Creatinin niệu x thể tích nước tiểu = 15- 20 mg/kg với nữ

= 20- 25 mg/kg với nam

Độ thanh thải creatinin bình thường ở nữ là 100 ml/phút/1,73 m^2 da và ở nam là 120 ml/phút/1,73 m^2 da. Từ 40 tuổi trở đi, độ thanh thải creatinin sẽ giảm 1 ml/phút/năm.

Vì việc thu thập nước tiểu 24 giờ khó khăn, nên có thể tính độ thanh thải creatinin bằng công thức Cockroft và Gault, dùng tuổi, giới và cân nặng để tính độ thanh thải qua đo creatinin máu mà không cần creatinin niệu:

$$\mathbf{Ccr} = \frac{\textbf{(140- tuổi) x trọng lượng (kg)}}{\textbf{creatinin máu x 0,72}}$$

Ở nữ thường phải trừ đi 15% vì khối cơ bé hơn nam.

Urê cũng là một chỉ số hữu ích để đánh giá chức năng thận. Nó được tổng hợp chủ yếu ở gan và là sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa đạm, được lọc tự do tại cầu thận, và được tái hấp thu 30- 70% tại các đơn vị thận. Không như trong độ thanh thải creatinin là chỉ số hay đánh giá chức năng lọc của cầu thận cao hơn thực tế, độ thanh thải urê thường đánh giá mức lọc thấp hơn bình thường. Mất nước trong cơ thể thường làm tăng tái hấp thu urê và thừa nước gây tác động ngược lại nên khi kiệt nước thường làm tăng urê máu. Bình thường, tỷ lệ urê/ creatinin máu là 10: 1, nhưng khi mất quá nhiều dịch, tỷ lệ này có thể lên đến 20: 1 hoặc cao hơn. Các nguyên nhân khác làm tăng urê máu là: tăng dị hóa (xuất huyết tiêu hóa, tiêu hủy tế bào), tăng khẩu phần protein, giảm tưới máu thận (suy tim sung huyết, hẹp động mạch thận), (xem bảng 5- 3).

Bảng 5- 2. Các hoàn cảnh ảnh hưởng creatinin máu độc lập với mức lọc cầu thận

Hoàn cảnh	Cơ chế
Làm tăng	
Nhiễm toan ceton do đái tháo đường	Tạo màu không phải creatinin
Điều trị bằng cephalotin, cefoxitin	Tạo màu không phải creatinin
Dùng các thuốc khác: aspirin, cimetidin, trimethoprim	Ức chế sự tiết creatinin của ống thận
Làm hạ	
Lớn tuổi	Giảm khối cơ sinh lý
Gầy mòn	Giảm khối cơ bệnh lý
Bệnh gan	Giảm tổng hợp creatinin từ gan và gầy mòn.

Bảng 5- 3. Các hoàn cảnh làm ảnh hưởng nồng độ urê máu không phụ thuộc vào mức lọc cầu thận

Tăng urê máu
Giảm khối lượng tuần hoàn hữu hiệu (tăng nitơ máu trước thận)
Tình trạng tăng dị hóa
Ăn nhiều protid.
Xuất huyết tiêu hóa
Dùng corticoid và tetracyclin
Hạ urê máu
Bệnh gan
Suy dinh dưỡng
Thiếu máu hồng cầu hình liềm.

CÁC XÉT NGHIỆM GHI HÌNH THẬN

Phóng xạ đồ

Có thể đo chức năng thận bằng xét nghiệm hạt nhân phóng xạ. Người ta thường đánh giá chức năng lọc của cầu thận bằng chất phóng xạ acid penta acetic diethylenetriamin technetium (99^{m}Tc- DTPA) vì chất này được lọc tự do qua cầu thận và không bị tái hấp thu. Còn technitium dimer-captosuccinat (99^{m}Tc- DMSA) gắn với ống thận nên có thể dùng để đánh giá phần thận còn chức năng. Orthoiodohippurat được bài tiết vào ống thận nên được dùng để đánh giá lưu lượng huyết tương qua thận. Những chỉ định của phóng xạ đồ thận là để đánh giá chức năng và lưu lượng thận, đánh giá chức năng thận riêng rẽ từng bên, để xác định xem phần thận trong khối tổn thương còn chức năng hay không, để phát hiện ra sự tắc nghẽn và để đánh giá bệnh mạch thận.

Trong hoại tử ống thận cấp tính hoặc suy thận giai đoạn cuối, cả lưu lượng và chức năng thận đều giảm. Nếu có sự giảm lưu lượng của một thận thì chứng tỏ có tắc nghẽn động mạch thận bên đó. Để xác định khả năng có hẹp động mạch thận, người ta thường làm xét nghiệm cả khi có dùng và không dùng các thuốc ức chế men chuyển captopril (xem chương 10 tập I).

Siêu âm thận

Siêu âm là phương pháp đánh giá hình thái thận không gây chảy máu, cho phép phân biệt phần vỏ, phần tủy thận, các đài thận và hệ thống ống

góp hay niệu quản bị giãn. Khi kích thước thận có chiều dài dưới 9 cm thì chỉ ra bệnh thận mạn không hồi phục. Trong bệnh thận một bên, có thể thấy có sự chênh lệch kích thước thận đến hơn 1,5 cm. Ngoài ra, siêu âm thận còn được chỉ định để phát hiện sàng lọc ứ nước thận, xác định thương tổn choán chỗ ở thận, phát hiện sàng lọc bệnh thận đa nang di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, để đánh giá hố quanh thận, để xác định vị trí thận khi muốn làm thủ thuật gây chảy máu qua da như sinh thiết thận hoặc dẫn lưu thận và để đánh giá sự ứ đọng nước tiểu trong bàng quang sau khi đái.

Chụp đường tiết niệu có cản quang tiêm tĩnh mạch

Chụp đường tiết niệu bằng tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch (intravenous pyelogram - IVP) là thủ thuật cơ bản được dùng từ nhiều năm nay để đánh giá hệ thống đường dẫn niệu vì nó cho phép đánh giá cả thận, niệu quản và bàng quang. Chất cản quang được lọc và bài tiết qua thận bình thường tạo nên hình ảnh thận đồ của nhu mô thận. Khi chất cản quang xuống hệ thống đài bể thận sẽ cho ta hình ảnh đài- bể thận. Ngoài ra, xét nghiệm này còn cho phép phân biệt chức năng giữa hai thận bằng cách đánh giá thời gian xuất hiện bóng thận ở từng bên.

Vì cần tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch, nên IVP có chống chỉ định tương đối khi bệnh nhân có nhiều nguy cơ bị suy thận cấp (như tiểu đường có creatinin máu > 20 mg/L, giảm thể tích tuần hoàn nặng, suy thận trước thận); khi suy thận mạn có creatinin máu > 50 mg/L, trong bệnh đa u tủy xương IVP được chỉ định để đánh giá chi tiết hình ảnh đài bể thận, đánh giá hình thể và kích thước thận, phát hiện và định vị trí của sỏi thận, và đánh giá chức năng thận. Ngày nay, trong nhiều tình huống lâm sàng, siêu âm đã được sử dụng thay cho IVP.

Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính là cần thiết khi có các hình ảnh bệnh lý đã được xác định bằng siêu âm hoặc chụp có cản quang tĩnh mạch. Thông thường thì vẫn cần dùng chất cản quang, nhưng trong một số trường hợp, như cần phát hiện sỏi hoặc chảy máu thận, người ta không dùng chất cản quang. Vì chất cản quang được lọc từ các cầu thận về tập trung tại các ống thận, nên làm nhìn rõ thêm nhu mô thận, làm thấy rõ hơn nếu có các nang hoặc tổ chức ác tính trong thận, đồng thời cho phép thấy mạch máu và niệu quản rõ hơn. Chụp cắt lớp vi tính đặc biệt có ích khi cần đánh giá các tổn thương nang hoặc khối chắc ở thận hoặc ở hố quanh thận, nhất là nếu hình ảnh siêu âm không thật rõ ràng.

Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Cộng hưởng từ cho phép phân biệt rất rõ vùng vỏ và tủy thận. Mất chức năng vỏ- tủy thận trong các bệnh như viêm cầu thận, ứ nước thận, tắc mạch thận, suy thận MRI đều thấy rõ trên MRI. Các nang thận thấy trên CTscan cũng thấy rõ trên MRI, còn đối với một số khối u chắc, MRI cho kết quả tốt hơn CTscan. MRI được dùng bổ sung hoặc thay thế CT để phân giai đoạn ung thư tế bào thận, thay thế hoàn toàn CT khi đánh giá choán chỗ ở thận, đặc biệt là khi có chống chỉ định dùng thuốc cản quang nên không chụp CT được. Với tuyến thượng thận, MRI thấy rất rõ.

Chụp động mạch và chụp tĩnh mạch thận

Chụp động mạch thận rất cần để đánh giá các tổn thương gây hẹp mạch do xơ vữa hoặc do loạn sản xơ, phình mạch, viêm mạch, tổn thương thận do khối u. Chụp tĩnh mạch thận có ích trong chẩn đoán tắc tĩnh mạch do huyết khối.

SINH THIẾT THẬN

Sinh thiết bằng chọc kim qua da có thể cần thiết cho chẩn đoán, đánh giá tiên lượng, theo dõi tiến triển bệnh, chọn liệu pháp thích hợp nhất. Các chỉ định chủ yếu gồm: (1) suy thận cấp kéo dài và nguyên nhân không rõ ràng; (2) hội chứng thận hư nghi ngờ có tổn thương cầu thận tiên phát; (3) protein niệu > 2g/ngày/1,73 m^2 da và xét nghiệm cặn nước tiểu bất thường dù có rối loạn chức năng thận hay không; (4) đái máu có protein niệu và tế bào niệu bất thường; (5) trong bệnh hệ thống có rối loạn chức năng thận, như bệnh lupus ban đỏ, hội chứng Goodpasture, hội chứng Wegener, để khẳng định mức độ lan rộng của tổn thương thận và hướng dẫn điều trị; (6) nghi ngờ thải thận ghép, cần phân biệt thải ghép với các nguyên nhân suy thận cấp khác và hướng dẫn điều trị. Các chống chỉ định sinh thiết thận gồm thận lạc chỗ hay một thận đơn độc, thận móng ngựa, các bệnh rối loạn đông máu nặng, cao huyết áp khó điều trị, nhiễm khuẩn thận, ung thư thận, thận ứ nước, suy thận giai đoạn cuối, các dị dạng bẩm sinh, hoặc bệnh nhân từ chối.

Khi cần có tổ chức thận để chẩn đoán và tìm cách điều trị, mà không sinh thiết bằng kim qua da được, cần sinh thiết mở dưới gây mê.

SUY THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng urê hoặc creatinin máu đột ngột.
- Thường có thiểu niệu kèm theo.
- Các dấu hiệu và triệu chứng tuỳ thuộc vào các nguyên nhân.

Nhận định chung

Suy thận cấp (STC) là một tình trạng hay gặp. Khoảng 5% bệnh nhân vào viện và 30% bệnh nhân tại khoa hồi sức có suy thận cấp, và 2- 5% bệnh nhân đã nhập viện sẽ có suy thận. Suy thận cấp được định nghĩa là tình trạng giảm chức năng thận một cách đột ngột, làm mất khả năng duy trì cân bằng nước, điện giải và đào thải các chất thải của cơ thể. Creatinin huyết thanh là chất đánh giá thuận tiện. Khi thận mất chức năng, creatinin huyết thanh sẽ tăng nhanh khoảng 10- 15 mg/L/ngày.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các dấu hiệu gặp trong suy thận cấp chủ yếu là do hậu quả của tăng urê máu và các nguyên nhân gây suy thận. Tăng urê máu gây buồn nôn, nôn, mệt thỉu, rối loạn cảm giác. Ít khi có cao huyết áp, nhưng rối loạn cân bằng dịch rất hay gặp: giảm khối lượng tuần hoàn thường thấy trong suy thận trước thận, còn trong suy thận tại thận hoặc sau thận lại thường có tăng khối lượng tuần hoàn. Tràn dịch màng ngoài tim hay gặp khi có tăng nitơ máu, và có thể nghe được tiếng cọ màng ngoài tim. Đôi khi tràn dịch màng tim có thể gây chèn ép tim cấp. Có thể gặp loạn nhịp tim, nhất là khi tăng kali máu. Khi có tăng khối lượng tuần hoàn, có thể nghe thấy ran ở phổi. Có thể gặp cả các biểu hiện tiêu hóa kiểu đau bụng lan tỏa, tắc ruột cơ năng, rối loạn chức năng tiểu cầu, nên bệnh nhân dễ bị xuất huyết. Khám thần kinh có thể thấy có những biểu hiện bệnh não như lú lẫn, loạn giữ tư thế. Nếu không được điều trị đúng cách, sẽ xuất hiện co giật do rối loạn nước, điện giải, tetani và dị cảm quanh miệng do hạ calci máu và là hậu quả của sự ứ đọng phospho máu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng nitơ urê máu và creatinin máu, đôi khi khó phân biệt do suy thận cấp hay suy thận mạn (STM) (xem bảng 5- 4). Tăng kali máu do mất khả năng đào thải kali của thận. Toan chuyển hóa có khoảng trống anion (do giảm khả năng đào thải các acid hữu cơ) càng làm tăng nhanh thêm kali máu do toan máu làm tăng kali từ nội bào ra ngoại bào. Tăng phosphat máu do ống thận mất khả năng đào thải và do tăng dị hóa của cơ thể. Hạ calci máu lắng đọng các phức hợp calci- phosphat lan tỏa, nhất là khi tích số giữa calci và phosphat máu vượt quá 700 mg/L.Thiếu máu có thể gặp do giảm khả năng sinh erythropoietin. Hay gặp rối loạn chức năng tiểu cầu.

Phân loại và bệnh nguyên

Suy thận cấp có thể được phân thành 3 nhóm (1) Tăng nitơ máu nguyên nhân trước thận, (2) Suy thận tại thận; và (3) Tăng nitơ máu nguyên nhân sau thận. Việc nhận biết nguyên nhân suy thận là bước đầu tiên trong quá trình xử trí bệnh nhân suy thận (bảng 5- 4).

A. Tăng nitơ máu do nguyên nhân trước thận

Đây là nguyên nhân hay gặp nhất của suy thận cấp, do giảm tưới máu thận. Tình trạng này có thể mất nhanh nếu lưu lượng máu qua thận được tái lập trở lại và nhu mô thận không bị tổn thương. Nếu thiếu máu thận kéo dài sẽ gây thiếu máu tổ chức thận và gây suy thận tại thận.

Bảng 5- 4. Phân loại và chẩn đoán phân biệt suy thận

	Tăng nitơ máu trước thận	Tăng nitơ máu sau thận	Suy thận tại thận		
			Hoại tử thận (thiểu hoặc vô niệu)	Viêm cầu thận cấp	Viêm thận kẽ cấp
Nguyên nhân	Giảm khối lượng tuần hoàn, suy tim sung huyết	Tắc đường tiết niệu	Hạ huyết áp, các chất độc thận	Liên cầu khuẩn; Bệnh tạo keo mạch máu	Phản ứng dị ứng; phản ứng thuốc
Tỷ lệ $\frac{\text{Nitơ urê máu}}{\text{Creatinin máu}}$	$> \frac{20}{1}$	$> \frac{20}{1}$	$< \frac{20}{1}$	$> \frac{20}{1}$	$< \frac{20}{1}$
Nồng độ Na niệu (mEq/L)	< 20	Thay đổi	> 20	< 20	Thay đổi
Phân số bài xuất Na (%)	< 1	> 1	> 1	< 1	< 1; > 1
Độ thẩm thấu niệu (mosm/kg)	> 500	< 400	200-300	> 500	Thay đổi
Cặn nước tiểu	Trụ trong	- Bình thường - Trụ niệu - Hồng cầu - Bạch cầu	Trụ hạt Tế bào ống thận	Tế bào thận Trụ hồng cầu Trụ tế bào	Bạch cầu Trụ bạch cầu ± bạch cầu ưa acid

Giảm tưới máu thận có thể theo 3 cách: (1) giảm thể tích lòng mạch; (2) rối loạn sức cản mạch máu; (3) giảm cung lượng tim. Các nguyên nhân chủ yếu thường là xuất huyết, mất dịch qua đường tiêu hóa, mất nước, dùng lợi niệu quá mức, ứ dịch trong khoang ngoại bào, viêm tụy cấp, bỏng nặng, viêm phúc mạc, chấn thương.

Rối loạn sức cản mạch máu xảy ra thường xuyên trong nhiễm khuẩn nặng, phản vệ, gây mê, dùng các thuốc làm giảm hậu gánh. Các thuốc ức chế men chuyển làm giảm sức cản các tiểu động mạch đi mạnh hơn giảm sức cản tiểu động mạch đến nên có thể làm giảm mức lọc cầu thận. Các thuốc chống viêm không thuộc nhóm corticoid làm mất khả năng giãn các tiểu động mạch đến của đám rối mạch cầu thận do tác động của prostaglandin, nên làm giảm tưới máu cầu thận gây tổn thương thận nặng. Epinephrin, norepinephrin, các thuốc gây mê và cyclosporin cũng gây co mạch thận. Hẹp động mạch thận làm tăng sức cản mạch thận, gây giảm tưới máu thận.

Giảm cung lượng tim gây giảm thể tích lưu thông hữu hiệu, thường gặp trong sốc do tim, suy tim sung huyết, nghẽn mạch phổi, chèn ép tim do tràn dịch màng tim. Loạn nhịp tim và các bệnh van tim cũng gây tác động lên cung lượng tim. Trong khoa hồi sức, việc sử dụng máy thở áp lực dương cũng thường cản trở máu về tim làm giảm cung lượng tim.

Khi khả năng lọc của cầu thận giảm đột ngột, cần xác định xem suy thận là trước hay ngay tại thận, thông qua việc hỏi bệnh, khám lâm sàng tỷ mỷ và xét nghiệm nước tiểu. Tỷ lệ nitơ urê máu/ creatinin máu vượt quá con số 20/1 trong suy thận trước thận do tăng tái hấp thu urê của thận. Phân số đào thải natri cũng rất có ích. Khi mức lọc cầu thận giảm, thận sẽ tăng tái hấp thu muối và nước nếu không do tổn thương tại ống thận. Vì vậy, bệnh nhân có suy thận trước thận thường có phân số đào thải natri thấp (< 1%). Bằng công thức sau đây, việc xác định nguyên nhân thiểu niệu được đánh giá chính xác hơn các nguyên nhân không gây thiểu niệu, vì lúc này thận không háo nước và muối như trong bệnh không thiểu niệu (thiểu niệu được xác định khi lượng nước tiểu 24 giờ < 500 ml). Ngoài ra, dùng các thuốc lợi niệu cũng làm tăng thải natri qua nước tiểu. Vì vậy, nếu phân số đào thải natri (Fe_{Na}) cao trong 24 giờ đầu kể từ khi dùng thuốc lợi niệu thì nguyên nhân suy thận cấp rất khó đoán trước. Cũng cần lưu ý rằng: suy thận cấp do viêm cầu thận cũng có thể có Fe_{Na} thấp, vì không có sự hư biến chức năng tái hấp thu natri và chức năng của ống thận vẫn bình thường.

Điều trị suy thận trước thận chủ yếu là giải quyết nguyên nhân, và đánh giá cẩn thận tình trạng thể tích máu, chức năng tim, các thuốc đang dùng.

Hồi phục mức lọc cầu thận nhanh chóng có thể giúp chức năng thận trở về bình thường sau 1- 2 ngày.

Phân số bài xuất (đào thải) natri được tính theo công thức:

$$\mathbf{Fe_{Na}} = \frac{\textbf{Nồng độ natri niệu/ nồng độ natri máu}}{\textbf{Nồng độ creatinin niệu/ nồng độ creatinin máu}}$$

B. Tăng nitơ máu sau thận

Đây là tình trạng ít gặp nhất trong suy thận cấp, thường chỉ gặp khoảng 5% các trường hợp suy thận, do luồng nước tiểu bị tắc từ cả hai thận, làm tăng áp lực thủy tĩnh trong tiểu cầu thận, gây giảm mức lọc của cầu thận.

Các nguyên nhân thông thường gồm tắc niệu đạo, tắc hoặc rối loạn chức năng bàng quang, tắc niệu quản hoặc đài bể thận. Ở nam giới, phì đại tiền liệt tuyến là nguyên nhân thường gặp nhất. Ung thư bàng quang, tiền liệt tuyến, cổ tử cung và các bệnh lý sau phúc mạc cùng bàng quang thần kinh cũng có thể gây tắc. Sỏi niệu quản hai bên, sỏi niệu đạo và hoại tử u nhú là nguyên nhân ít gặp. Ở người chỉ có một thận, nếu tắc niệu quản bên đó sẽ gây suy thận sau thận.

Bệnh nhân có thể bị vô niệu hoặc ngược lại là đa niệu kèm đau bụng dưới. Tắc có thể thường xuyên hoặc từng đợt. Khám thực thể có thể phát hiện phì đại tuyến tiền liệt, bàng quang giãn to, hoặc có khối u vùng tiểu khung.

Xét nghiệm lúc đầu thấy tăng nồng độ thẩm thấu niệu, natri niệu thấp, tỷ lệ urê/ creatinin máu cao và phân số đào thải natri thấp. Các chỉ số này giống suy thận trước thận, vì chưa có tổn thương nhu mô thận lan rộng. Vài ngày sau, sẽ xuất hiện tăng natri niệu khi thận suy, mất khả năng cô đặc nước tiểu nên xuất hiện hiện tượng đẳng niệu. Xét nghiệm cặn nước tiểu thường ít có biểu hiện cho tới khi có tổn thương nhu mô thận.

Bệnh nhân có suy thận sau thận cần được thông bàng quang. Lượng nước tiểu tồn dư sau khi thông có thể nhiều, hoặc khi thông có thể có rất nhiều nước tiểu do làm thông được chỗ tắc. Thường thì các bệnh nhân này sẽ có một giai đoạn đa niệu sau khi hết tắc, nên cần theo dõi và xử trí mất nước nếu có.

Các bệnh nhân này cũng cần được khám siêu âm hệ thận tiết niệu để phát hiện nơi tắc. Hình ảnh thận ứ nước cho phép khẳng định suy thận sau thận. Dù đây là loại nguyên nhân suy thận cấp ít gặp, nhưng cũng cần nghĩ đến, nhất là ở nam giới có phì đại tuyến tiền liệt và bệnh nhân đang dùng

các thuốc kháng cholinergic. Điều trị kịp thời bằng thông hoặc đặt giá đỡ (stent) có thể nhanh chóng giải quyết hoàn toàn suy thận.

C. Suy thận tại thận

Suy thận tại thận chiếm 40- 45% trường hợp suy thận cấp. Rối loạn chức năng nhu mô thận (tại thận) được khẳng định sau khi đã loại trừ được các nguyên nhân gây suy thận trước hoặc sau thận. Các vị trí thường bị tổn thương nhất là ống thận, tổ chức kẽ, hệ mạch thận và cầu thận.

HOẠI TỬ ỐNG THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Suy thận cấp
- Phân số đào thải natri (Fe_{Na}) > 1%
- Cặn nước tiểu có trụ hạt sắc tố và các tế bào biểu mô ống thận.

Nhận định chung

Suy thận cấp do tổn thương ống thận được gọi là hoại tử ống thận cấp, chiếm khoảng 85% trường hợp suy thận cấp tại thận. Hai nguyên nhân chủ yếu nhất là thiếu máu tổ chức thận và các chất gây độc thận. Thiếu máu tổ chức thận thường do giảm tưới máu thận, và thường có hiện tượng tăng nitơ trước thận đi trước. Suy thận cấp do thiếu máu tổ chức thận có đặc điểm là không những chỉ giảm mức lọc cầu thận mà còn do không đủ lượng máu để duy trì sự sống của các tế bào nhu mô thận. Thường gặp trong bệnh cảnh hạ huyết áp hoặc hạ oxy máu kéo dài như mất nước nặng, sốc, nhiễm khuẩn nặng. Các thủ thuật ngoại khoa nặng có thể gây các đợt giảm tưới máu kéo dài phối hợp với tác dụng co mạch của các thuốc gây mê.

Nguyên nhân chủ yếu khác của hoại tử ống thận cấp là do tiếp xúc với các chất gây độc thận. Các chất gây độc thận ngoại sinh thường gây tổn thương nặng hơn các chất độc nội sinh.

A. Các chất gây độc thận ngoại sinh

Dùng các thuốc kháng sinh độc cho thận phải được theo dõi chặt chẽ. Có đến 25% bệnh nhân nằm viện được điều trị bằng aminoglycosid bị ít nhiều hoại tử ống thận cấp. Suy thận không thiểu niệu xảy ra điển hình sau

5- 10 ngày dùng thuốc. Tổn thương thận tiềm tàng, mất nước, tuổi cao là những yếu tố thuận lợi gây suy thận trong trường hợp này. Việc theo dõi nồng độ đỉnh và nồng độ đáy là rất quan trọng, tuy nhiên nồng độ đáy có giá trị tiên lượng cao hơn. Trong nhóm aminoglycosid, gentamicin là thuốc độc thận nhất, và tobramycin là ít độc nhất. Amphotericin B gây độc thận sau khi dùng được 2- 3 gam. Thuốc này gây co mạch thận mạnh, làm tổn thương ống lượn xa và có thể gây nhiễm toan do ống lượn xa, đái nhạt do thận và hạ kali máu. Vancomycin, acyclovir và nhiều thuốc nhóm cephalosporin cũng có thể gây hoại tử ống thận cấp.

Các chất cản quang cũng có thể gây độc thận trực tiếp, còn các yếu tố thuận lợi gây bệnh ở đây là tuổi cao, bệnh thận có sẵn (creatinin máu > 50 mg/L), giảm khối lượng tuần hoàn, đái tháo đường có suy thận (creatinin máu > 20 mg/L), liều thuốc cản quang cao nhắc lại, và mới tiếp xúc với những chất gây độc thận khác. Để hạn chế độc thận, nồng độ creatinin máu phải dưới 20 mg/L, và phải hạn chế liều tích lũy. Thường biểu hiện ngộ độc thận xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu sau khi chụp có cản quang cao, các thuốc loại không phân ly thành ion có thể đỡ độc thận hơn nhưng chưa chứng minh được qua thử nghiệm ngẫu nhiên. Cần chú ý phòng độc thận khi dùng thuốc cản quang. Bệnh nhân phải được truyền dung dịch muối 4,5 phần nghìn, với lượng dịch là 1 lít trong 12 giờ trước và sau khi tiêm chất cản quang. Cần theo dõi sát và đề phòng quá tải khi truyền lượng dịch lớn như vậy, nhất là đối với bệnh nhân đã có bệnh thận từ trước hoặc đang có suy tim. Cả mannitol và furosemid đều không có tác dụng hơn dung dịch muối. Cần tránh dùng các chất độc thận khác trong những ngày trước và sau tiêm thuốc cản quang.

Độc tính của cyclosporin tùy thuộc liều. Thuốc này gây rối loạn chức năng ống lượn xa do gây co mạch mạnh; cần theo dõi sát nồng độ thuốc để tránh độc thận do quá liều. Đối với người ghép thận đang dùng cyclosporin chống thải ghép, thường phải sinh thiết thận để phân biệt hiện tượng thải ghép với độc thận do thuốc. Thường thì chức năng thận cải thiện sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Các chất độc thận ngoại sinh khác gồm các thuốc chống ung thư như cisplatin, và các kim loại nặng như thủy ngân, cadmi và asen.

B. Các chất độc thận nội sinh

Các chất nội sinh gây độc cho thận gồm những sản phẩm có chứa nhân hem, acid uric, và các protein bất thường. Myoglobin là sản phẩm của hiện

tượng tiêu cơ vân gây hoại tử cấp ống thận. Khi cơ bị hoại tử cũng giải phóng ra một lượng lớn myoglobin và sẽ được lọc tự do qua màng đáy cầu thận, và sẽ được tái hấp thu ở ống thận, gây tổn thương trực tiếp ống thận. Tắc ống lượn xa do các trụ sắc tố cũng có thể gây tổn thương ống thận. Đây là kiểu suy thận cấp sau hội chứng vùi lấp, do hoại tử cơ khi hôn mê kéo dài, co giật kéo dài hoặc nghiện rượu. Mất nước và nhiễm toan tạo điều kiện thuận lợi cho hiện tượng suy thận cấp do myoglobulin. Bệnh nhân có thể phàn nàn là đau cơ và thường có những dấu hiệu chấn thương cơ. Khi nồng độ men creatinin kinase huyết thanh vượt quá 50 000- 100 000 đơn vị/L, thường là có hiện tượng tiêu cơ vân nặng trên lâm sàng. Phần globin của phân tử myoglobin thường gây nhầm là có hemoglobin niệu nếu dùng giấy thử trên lâm sàng, vì nước tiểu cũng có màu nâu sẫm và không thấy có hồng cầu. Khi tiêu tế bào cơ, bệnh nhân thường có tăng kali máu, tăng phosphat và acid uric máu. Điều trị quan trọng nhất là truyền dịch, phối hợp thêm với mannitol, lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu, nhưng thường kết quả không hơn so với truyền dịch đơn thuần.

Khi trong máu có một lượng lớn hemoglobin cũng gây bệnh cảnh tương tự như trong myoglobin, tức là hoại tử cấp ống thận. Hay gặp nhất là tan máu nặng do phản ứng khi truyền máu và thiếu máu huyết tán cấp. Điều trị chủ yếu cũng là truyền nhiều dịch và loại bỏ hay điều trị nguyên nhân.

Tăng acid uric máu hay gặp khi có hiện tượng tăng tiêu hủy hoặc chuyển đổi lượng tế bào. U tế bào mầm và hóa trị liệu chống bệnh bạch cầu và u lympho là các nguyên nhân phổ biến nhất. Suy thận cấp là do lắng đọng các tinh thể acid uric trong các tế bào ống thận. Thường nồng độ acid uric máu cao trên 200 mg/L.

Protein nhiệt tán (Bence Jones) trong bệnh đa u tủy xương cũng có thể vừa gây tắc vừa gây độc trực tiếp ống thận. Ngoài ra, bệnh còn gây những biến chứng khác tại thận là do hậu quả của tăng calci máu và tăng độ nhớt máu do rối loạn tương bào.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Là bệnh cảnh suy thận cấp kể trên.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu chứng tỏ có tổn thương ống thận cấp tính. Nước tiểu có thể có màu nâu bùn. Soi nước tiểu có thể thấy có nhiều trụ hạt sắc tố (còn gọi là trụ nâu bùn) và nhất là các trụ liên bào và nhiều liên bào ống thận.

Điều trị

Mục đích việc điều trị là để thúc đẩy quá trình hồi phục và tránh các biến chứng.

Cần áp dụng các biện pháp dự phòng để tránh quá tải dịch và tăng kali máu. Cần hạn chế dịch, muối và kali. Có thể cần đến liều rất cao thuốc lợi niệu quai (ví dụ furosemid liều từ 20 đến 120 mg, ngày 2 lần) để gây lợi niệu. Liều cao này có thể gây ra tác dụng phụ là điếc. Cần cung cấp đủ năng lượng để tránh tăng dị hóa cơ thể. Chế độ ăn có chứa 0,6 g đạm cho mỗi kg cơ thể có thể tránh được toan chuyển hóa. Tăng phosphat và hạ calci máu có thể hạn chế được nhờ chế độ ăn và dùng các chất gắn phosphat như hydroxid nhôm, 500 mg uống ngày 3 lần trong một thời gian ngắn, và carbonat calci, 500- 1500 mg/lần, ngày uống 3 lần. Có thể gặp tăng magnesi máu do giảm đào thải magnesi tại ống thận. Dùng các thuốc chống toan và các thuốc tẩy có chứa magnesi là chống chỉ định trong bệnh cảnh này. Việc dùng các thuốc, đặc biệt là thuốc chủ yếu đào thải bằng đường thận, cần được điều chỉnh liều theo mức độ tổn thương chức năng thận.

Chỉ định lọc máu ngoài thận do hoại tử cấp ống thận hoặc do các nguyên nhân tại thận là: Rối loạn điện giải đe doạ tính mạng (đặc biệt là tăng kali máu), quá tải dịch nhiều và không đáp ứng với điều trị bằng lợi niệu, nhiễm toan nặng đe dọa tính mạng, có các biến chứng của tình trạng urê huyết (ví dụ bệnh não, co giật).

Nhiều chiến lược nhằm chuyển từ tình trạng hoại tử ống thận cấp thiểu niệu thành không thiểu niệu đã được sử dụng, với ý tưởng là sự thay đổi này sẽ làm cải thiện tiên lượng bệnh. Các thuốc thường dùng là lợi niệu quai, manitol và dopamin liều nhỏ. Dù trên thực nghiệm thấy có một số tác dụng, nhưng những tác dụng này chưa xuất hiện khi điều trị ở người.

Tiến triển và tiên lượng

Diễn biến lâm sàng của hoại tử cấp ống thận thường qua 3 giai đoạn:

1: Tổn thương ban đầu.

2: Giai đoạn duy trì: thể hiện dưới dạng thiểu niệu (< 400 ml nước tiểu trong 24 giờ) hoặc bình niệu (lượng nước tiểu bình thường). Vì hoại tử ống thận mà có lượng nước tiểu bình thường thì tiên lượng tốt hơn, nên người ta thường tìm cách chuyển thiểu niệu thành ra bình niệu bằng cách dùng các lợi niệu thẩm thấu hoặc dùng dopamin liều thấp, nhưng thực tế không thấy kết quả tốt hơn. Thời gian trung bình giai đoạn này là từ 1 đến 3 tuần, nhưng một số trường hợp có thể kéo dài hơn. Sửa chữa ở mức tế bào và loại bỏ dần các tổ chức hoại tử ống thận xảy ra trong giai đoạn này.

3: Giai đoạn hồi phục, được báo hiệu bằng đái nhiều; mức lọc cầu thận tăng dần và creatinin máu giảm dần.

Tỷ lệ tử vong của suy thận cấp thay đổi từ 20 đến 50% trong các cơ sở nội khoa, và có thể đến 70% tại các cơ sở ngoại khoa. Tuổi càng cao, bệnh nguyên càng nặng, càng nhiều bộ phận bị tổn thương một lúc thì tỷ lệ tử vong càng cao. Nguyên nhân tử vong hàng đầu là nhiễm khuẩn, rối loạn cân bằng dịch và điện giải và các bệnh nguyên nặng lên. Từ 20 năm nay tỷ lệ tử vong vẫn không thay đổi, điều này nói lên vai trò quan trọng của việc phòng tránh suy thận cấp.

VIÊM THẬN KẼ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Ban dạng dát sẩn thoáng qua
- Suy thận cấp
- Đái máu, đôi khi đái mủ (có cả bạch cầu ái toan) và trụ bạch cầu.

Nhận định chung

Viêm thận kẽ chiếm khoảng 10- 15% số trường hợp suy thận cấp tại thận. Hiện tượng đáp ứng viêm, phù nề và có thể có cả tổn thương tế bào ống thận là dấu hiệu mô học điển hình. Các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào mạnh mẽ hơn đáp ứng dịch thể. Các lympho T có thể gây tổn thương trực tiếp hoặc giải phóng các lymphokin làm lôi kéo các tế bào viêm và các tế bào đơn nhân.

Dù thuốc là nguyên nhân của trên 70% trường hợp, viêm thận kẽ cấp tính cũng có thể xảy ra trong các bệnh nhiễm khuẩn và các tình trạng rối loạn miễn dịch, và nhiều khi nguyên nhân không biết rõ. Các thuốc thủ phạm chính gồm penicillin, cephalosporin, sulfamid, các thuốc lợi niệu có sulfamid, các thuốc kháng viêm nhóm không corticoid, rifampicin, phenytoin và allopurinol. Các nguyên nhân nhiễm khuẩn là nhiễm liên cầu, các bệnh do leptospira, cytomegalovirus, histoplasma, rickettsia gây bệnh núi đá rải rác. Các rối loạn miễn dịch thường hay đi kèm với viêm cầu thận, nhưng các bệnh như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, bệnh sarcoid và bệnh tăng globulin lạnh máu cũng thường hay có viêm thận kẽ kèm theo.

Các biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng đặc trưng có thể là sốt (gặp trong hơn 80% trường hợp), ban da (25- 50%), đau khớp, tăng bạch cầu ái toan trong máu (trong 80% trường hợp). Nước tiểu có hồng cầu (95%), bạch cầu và trụ bạch cầu. Có thể có protein niệu, nhất là khi viêm thận kẽ do các thuốc kháng viêm không chứa corticoid gây nên. Có thể phát hiện được bạch cầu ái toan niệu bằng nhuộm Wright.

Điều trị và tiên lượng

Viêm thận kẽ cấp tính thường có tiên lượng tốt. Thường khỏi sau vài tuần đến vài tháng. Tuy nhiên, có đến 1/3 số trường hợp cần lọc máu ngoài thận trong khi chờ đợi thận hồi phục (xem những chỉ định của lọc máu ngoài thận ở trên). Ít khi bệnh tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Những yếu tố tiên lượng xấu là bệnh kéo dài và tuổi cao. Điều trị bao gồm các biện pháp hỗ trợ và loại bỏ nguyên nhân. Prednisolon liều cao, ngắn ngày (60 mg/ngày trong 1- 2 tuần) có thể phải dùng trong những trường hợp viêm thận kẽ nặng do dị ứng thuốc.

VIÊM CẦU THẬN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đái máu, hồng cầu niệu biến dạng, trụ hồng cầu, protein niệu nhẹ
- Phù và cao huyết áp
- Suy thận cấp (STC)

Nhận định chung

Viêm cầu thận cấp (VCTC) là nguyên nhân gây stc hiếm gặp nhất, chiếm khoảng 5% số trường hợp STC. Về bệnh học, thấy các tổn thương cầu thận do viêm theo mức độ nặng sau đây: tăng sinh gian mạch, tăng sinh cục bộ và lan tỏa, tổn thương dạng liềm. Càng nhiều cầu thận bị tổn thương và mức độ càng nặng thì tiên lượng của bệnh nhân cũng kém khả quan.

Phân loại VCTC có thể dựa vào phân tích huyết thanh, mà các chất chính là tự kháng thể chống bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies - ANCA), tự kháng thể kháng màng đáy cầu thận (GBM) và một số chất khác mang dấu ấn của bệnh (hình 5- 1).

Thường thấy có lắng đọng phức hợp miễn dịch khi kháng nguyên nhiều hơn lượng kháng thể sản xuất ra. Các phức hợp này có xu hướng lưu hành trong máu. Nếu sản xuất quá nhiều kháng thể và các phức hợp kháng nguyên- kháng thể ngưng tập sẽ thấy hiện tượng thực bào và loại bỏ chất lắng đọng trong gan và lách do hệ thống thực bào đơn nhân đảm nhiệm. Những nguyên nhân chính thường gặp là: bệnh nhân do IgA (bệnh Berger), viêm cầu thận quanh và sau nhiễm khuẩn, viêm thận lupus, viêm cầu thận do globulin lạnh (thường gặp trong viêm gan virus B) và viêm cầu thận tăng sinh màng.

Viêm cầu thận cấp phối hợp với kháng thể chống màng đáy cầu thận có thể chỉ khu trú ở thận, hoặc kết hợp với xuất huyết phổi trong hội chứng Goodpasture. Tổn thương ở đây là do tự kháng thể chống chất collagen typ IV trong màng đáy cầu thận.

VCTC phối hợp với kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA) là một dạng viêm mạch máu cỡ nhỏ, gây bệnh thận tiên phát và thứ phát mà không có sự lắng đọng phức hợp miễn dịch trực tiếp hoặc sự gắn kháng thể. Bệnh này có lẽ là do cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Bệnh tổ chức hạt lan tỏa của Wegener là bệnh viêm hoại tử toàn bộ các tiểu động và tĩnh mạch kèm theo sự hình thành u hạt trong và ngoài mạch máu. Ngoài viêm cầu thận, những bệnh nhân này còn có các biểu hiện bệnh tại da, phổi và đường hô hấp trên. Kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính vừa đặc hiệu (88%) vừa nhạy(95%) để chẩn đoán bệnh này. Bệnh Churg- Strauss, còn gọi là bệnh "viêm mạch dị ứng tăng sinh lan tỏa tổ chức hạt" thường phối hợp với bệnh hen nặng và tăng bạch cầu ái toan trong máu. Vệt quanh nhân (P- ANCA) là điểm chung. Viêm đa mạch máu vi thể cũng là một bệnh viêm mạch miễn dịch kín đáo khác gây VCTC.

VCTC phối hợp với kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính và kháng thể kháng màng đáy cầu thận có thể tiến triển tới VCT dạng hình liềm và thường có tiên lượng xấu, trừ khi được điều trị sớm. Cả hai bệnh cùng được mô tả đầy đủ dưới đây.

Các nguyên nhân do mạch máu khác của VCTC là tăng huyết áp ác tính, các bệnh lý vi mạch huyết khối như hội chứng urê huyết- huyết tán (chương 10) và xuất huyết giảm tiểu cầu tắc mạch (chương 12).

Các biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh nhân bị VCTC có thể biểu hiện như hội chứng viêm thận. Có thể gặp phù, cao huyết áp, kết quả xét nghiệm nước tiểu bất thường. Phù thường xuất hiện ở những chỗ tổ chức lỏng lẻo như mí mắt chẳng hạn. Nước tiểu có các biểu hiện chứng tỏ tổn thương cầu thận là hồng cầu, trụ, protein niệu vừa phải (thường < 2g/ngày). Nếu ống thận không bị ảnh hưởng, phân bố đào thải natri ($Fe_{Nả}$) sẽ bình thường.

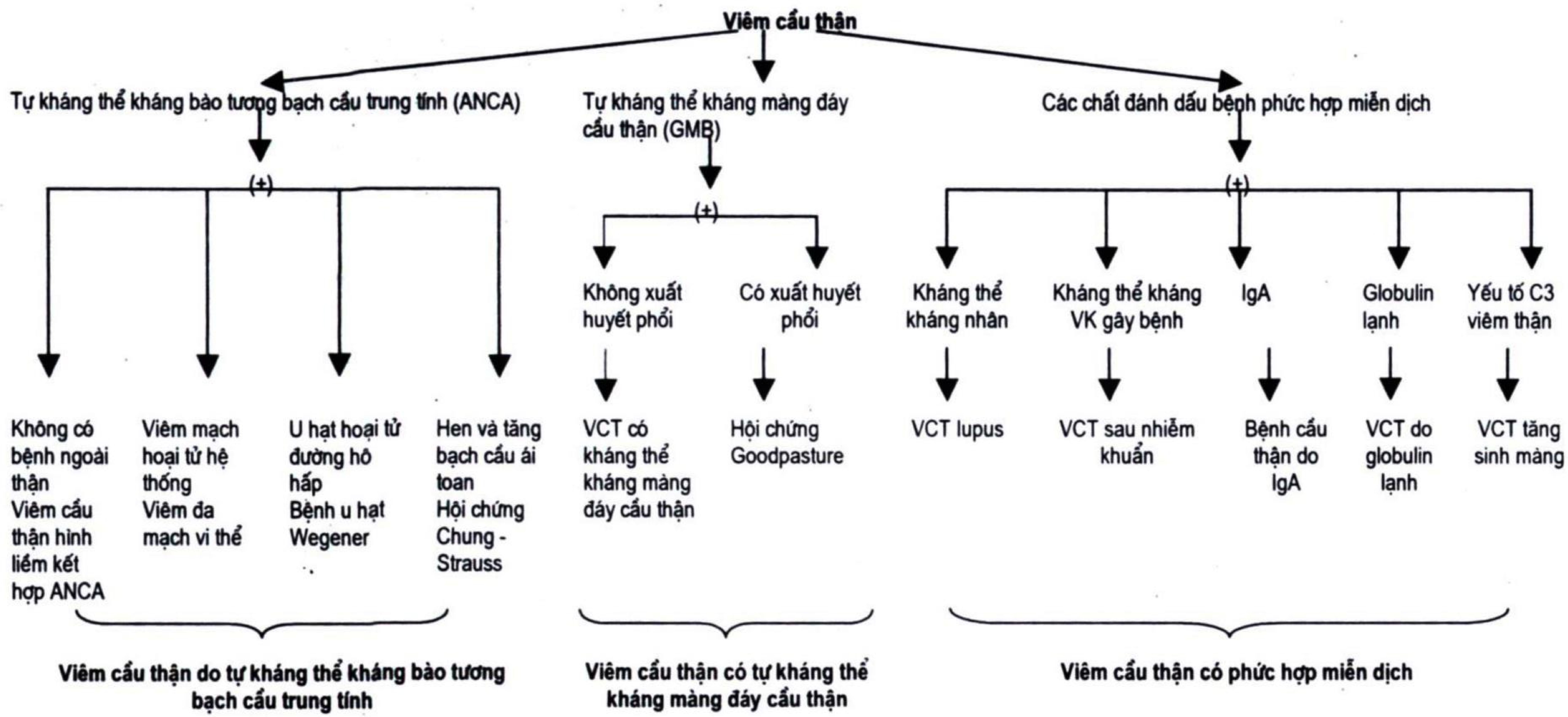
B. Các biểu hiện cận lâm sàng

Xét nghiệm vi thể và băng giấy cho thấy các chứng cớ của hồng cầu niệu, protein niệu, các thành phần tế bào như hồng cầu, bạch cầu, trụ niệu. Xét nghiệm nước tiểu 24 giờ cho phép xác định nồng độ protein niệu 24 giờ và mức độ rối loạn chức năng lọc của cầu thận qua creatinin niệu 24 giờ.

Các xét nghiệm khác là điện di protein niệu và protein máu, nhất là khi nghi ngờ có đa u tủy xương hoặc thoái hóa dạng bột, các thành phần bổ thể (C3, C4 CH50), chuẩn độ ASO, nồng độ kháng thể kháng màng đáy cầu thận, chuẩn độ ANCA, hiệu giá kháng thể kháng nhân, globulin lạnh và các thành phần xác định viêm gan, yếu tố viêm thận của C3, siêu âm thận và sinh thiết thận.

Điều trị

Tuỳ vào mức độ nặng và bản chất của bệnh, điều trị có thể dùng corticoid liều cao, hoặc các chất độc tế bào như cyclophosphamid. Có thể truyền thay huyết tương trong hội chứng Goodpasture. Điều trị và tiên lượng của từng bệnh cụ thể sẽ được trình bày dưới đây.



Hình 5-1. Huyết thanh chẩn đoán viêm cầu thận.
Được phép trích của JC, Falk R.J.: Primer of Kidney Diseases. Academic Press, 1994

BỆNH THẬN MẠN TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng nitơ máu tiến triển hàng tháng đến hàng năm.
- Triệu chứng và dấu hiệu của hội chứng tăng urê máu kéo dài.
- Đa số trường hợp có tăng huyết áp
- Thường có tình trạng đẳng niệu và trụ lớn trong nước tiểu.
- Hình ảnh hai thận bé trên siêu âm có giá trị chẩn đoán xác định
- Các biểu hiện loạn sản xương do thận trên X quang khẳng định thêm chẩn đoán.

Nhận định chung

Hơn một nửa trường hợp suy thận mạn (STM) là do đái tháo đường (khoảng 30%) và tăng huyết áp (khoảng 25%). Viêm cầu thận, bệnh lý bàng quang và các bệnh khác của hệ tiết niệu chiếm khoảng 20- 25%. Còn lại khoảng 1/6 số bệnh nhân STM không rõ nguyên nhân. Các nguyên nhân chính của STM được thống kê trong bảng 5- 5. Tại Mỹ, vào năm 1995 có 68 000 người bắt đầu được lọc máu, nhưng tổng số người được lọc máu trong cả năm 1995 là 257 000 người.

Bệnh thận mạn ít khi hồi phục và thường dần dần dẫn đến tới giảm chức năng thận, thậm chí ngay cả khi các nguyên nhân ban đầu đã được loại bỏ. Sự giảm tổng lượng cầu thận làm phì đại các cầu thận còn lại, và như vậy, mức lọc cầu thận trở lại bình thường tức thời. Nhưng chính sự thích nghi tạm thời này lại làm tăng gánh nặng cho các cầu thận lành còn lại đó và dẫn đến xơ hóa các cầu thận này một cách nhanh chóng cùng với sự xơ hóa tổ chức kẽ. Ngược lại, ở người chỉ còn một thận do đã cho đi một thận, có sự giảm chức năng thận, nhưng thường không bị suy thận mạn. Phải mất đi một số lượng lớn cầu thận mới dẫn đến suy giảm dần dần chức năng thận do tổn thương.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng suy thận mạn thường phát triển từ từ và không đặc hiệu (bảng 5- 6). Nhiều người vẫn không có triệu chứng gì ngay cả khi suy thận

Bảng 5- 5. Các nguyên nhân chính của STM

Các bệnh lý cầu thận:

Các bệnh cầu thận tiên phát

1. Xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần
2. Viêm cầu thận tăng sinh màng
3. Bệnh lý cầu thận IgA
4. Bệnh lý cầu thận màng

Các bệnh cầu thận thứ phát

1. Bệnh thận đái tháo đường
2. Thoái hóa dạng bột
3. Bệnh thận do lạm dụng heroin
4. Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn.
5. Bệnh mạch máu- tạo keo.
6. Bệnh thận do hồng cầu liềm

Các bệnh viêm ống thận tổ chức kẽ

Dị ứng thuốc

Kim loại nặng

Bệnh thận do các thuốc giảm đau

Viêm thận- bể thận mạn tính hoặc do luồng trào ngược

Vô căn

Các bệnh di truyền

Bệnh thận đa nang

Bệnh bàng quang thần kinh

Hội chứng Alport.

Các bệnh lý thận do tắc

Bệnh tuyến tiền liệt

Sỏi thận

U hoặc xơ sau phúc mạc

Bẩm sinh

Các bệnh mạch máu

Xơ thận do huyết áp cao

Hẹp động mạch thận

đã nặng (mức lọc < 10- 15 ml/phút). Các triệu chứng bao gồm mệt mỏi, yếu, mệt thỉu. Thường hay có các biểu hiện đường tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, có vị kim loại trong miệng, nấc. Các biểu hiện thần kinh có thể gặp là kích thích, khó tập trung tư tưởng, mất ngủ, chân tay bồn chồn, xoắnvặn. Rất hay gặp ngứa và rất khó điều trị. Khi hội chứng urê huyết cao nặng dần sẽ giảm ham muốn tình dục, kinh nguyệt không đều, đau ngực do viêm màng ngoài tim, loạn cảm. Các triệu chứng ngộ độc thuốc, nhất là các thuốc được đào thải qua thận, càng tăng khi chức năng thận càng giảm (xem bảng 5- 7 về các liều dùng thuốc kháng sinh).

Bảng 5- 6. Các triệu chứng và dấu hiệu hội chứng tăng urê huyết

Bộ phận cơ quan	Triệu chứng	Dấu hiệu
Toàn trạng	Mệt, yếu	Dáng vẻ ủ rũ, bệnh mạn tính
Da	Ngứa, dễ thâm tím	Nhợt nhạt, gãi xước da, đám tụ máu, phù, khô da.
Mũi họng		
Mắt	Vị kim loại, chảy máu cam	Hơi thở khai
Phổi	Thở nhanh	Kết mạc nhợt
Tim mạch	Khó thở gắng sức	Dịch màng phổi, ran phổi
	Đau sau xương ức thì thở vào (viêm màng ngoài tim)	Cao huyết áp, tim to, tiếng cọ màng tim
Tiêu hóa	Chán ăn, buồn nôn, nôn, nấc	
Sinh dục tiết niệu	Đái đêm, bất lực	Đẳng niệu
Thần kinh - cơ	Ngọ ngoạy chân	
	Tê bì, chuột rút chân	
Thần kinh	Vật vã, mất khả năng tập trung, giảm ham muốn tình dục	Sững sờ, liệt rơi bàn tay cách hồi, giật cơ, viêm thần kinh ngoại biên.

Khi khám thực thể, thấy bệnh nhân có tình trạng bệnh kéo dài, cao huyết áp hay gặp. Có thể thấy da vàng và nhiều vết bầm tím. Hơi thở có thể có mùi vị cá rất đặc trưng cho tình trạng urê huyết cao. Có thể gặp các biểu hiện tuần hoàn và hô hấp như phù, diện tim to, ran ẩm phổi, tiếng cọ màng ngoài tim. Các biểu hiện về tri giác có thể từ kém tập trung đến lú lẫn, sững sờ, hôn mê. Rung giật cơ và loạn giữ tư thế (asterixis) là những biểu hiện của bệnh não do urê huyết cao.

Bảng 5- 7. Liều kháng sinh dùng trong suy thận (mức lọc ≤ 10 ml/phút)

Tên thuốc	Không giảm	Giảm vừa	Giảm nhiều	Tránh dùng
Các aminoglycosid			+	
Amikacin			+	
Gentamycin			+	
Netilmicin			+	
Tobramycin			+	
Amphotericin B				
Các cephalosporin				
Thế hệ 1				
Cephadroxil,				
Cephradin			+	
Cephalexin	+			
Cephalothin, cephapirin		+		
Cefarolin			+	
Thế hệ 2				
Cefaclor	+			
Cefonicid, cefotetan			+	
Cefoxitin, cefuroxim			+	
Thế hệ 3				
Cefoperazon	+			
Cefotaxim, ceftazidim, ceftizoxim			+	
Ceftriaxon	+			
Chloramphenicol	+			
Clindamycin				
Erythromycin	+			
Monobactam (aztreonam)	+		+	
Nitrofurantoin				+
Nhóm penicillin				
Amoxicillin, ampicillin		+		
Azlocillin			+	
Carbenicillin	+			
Methicillin, dicloxacillin		+		
Mezlocillin, Nafcillin	+			
Penicillin G		+		
Piperacillin, Ticarcillin			+	
Nhóm quinolon :				
Ciprofloxacin, Norfloxacin		+		
Trimethoprim - sulfamethoxazol			+	
Tetracyclin				
Doxycyclin	+			
Tetracyclin				+
Vancomycin			+	

Thuật ngữ urê huyết cao (uremia) thường được dùng để mô tả bệnh cảnh này, nhưng nguyên nhân tại sao thì vẫn chưa biết rõ. Urê nitơ máu và creatinin huyết tương là các chất chỉ điểm tình trạng tăng các độc chất chưa biết rõ, còn urê được cho là có một vai trò nào đó trong tình trạng ngộ độc có urê máu cao.

Ở bất cứ bệnh nhân STM nào, nhận biết và điều trị mọi nguyên nhân có thể được là điều hết sức quan trọng. Cần loại bỏ các nguyên nhân như nhiễm khuẩn tiết niệu, tắc đường tiết niệu, mất nước ngoại bào, các chất độc thận, tăng huyết áp, suy tim sung huyết,tăng calci máu (bảng 5- 8). Bất cứ nguyên nhân trong số kể trên đều có thể khiến STM từ trước trở nên nặng hơn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

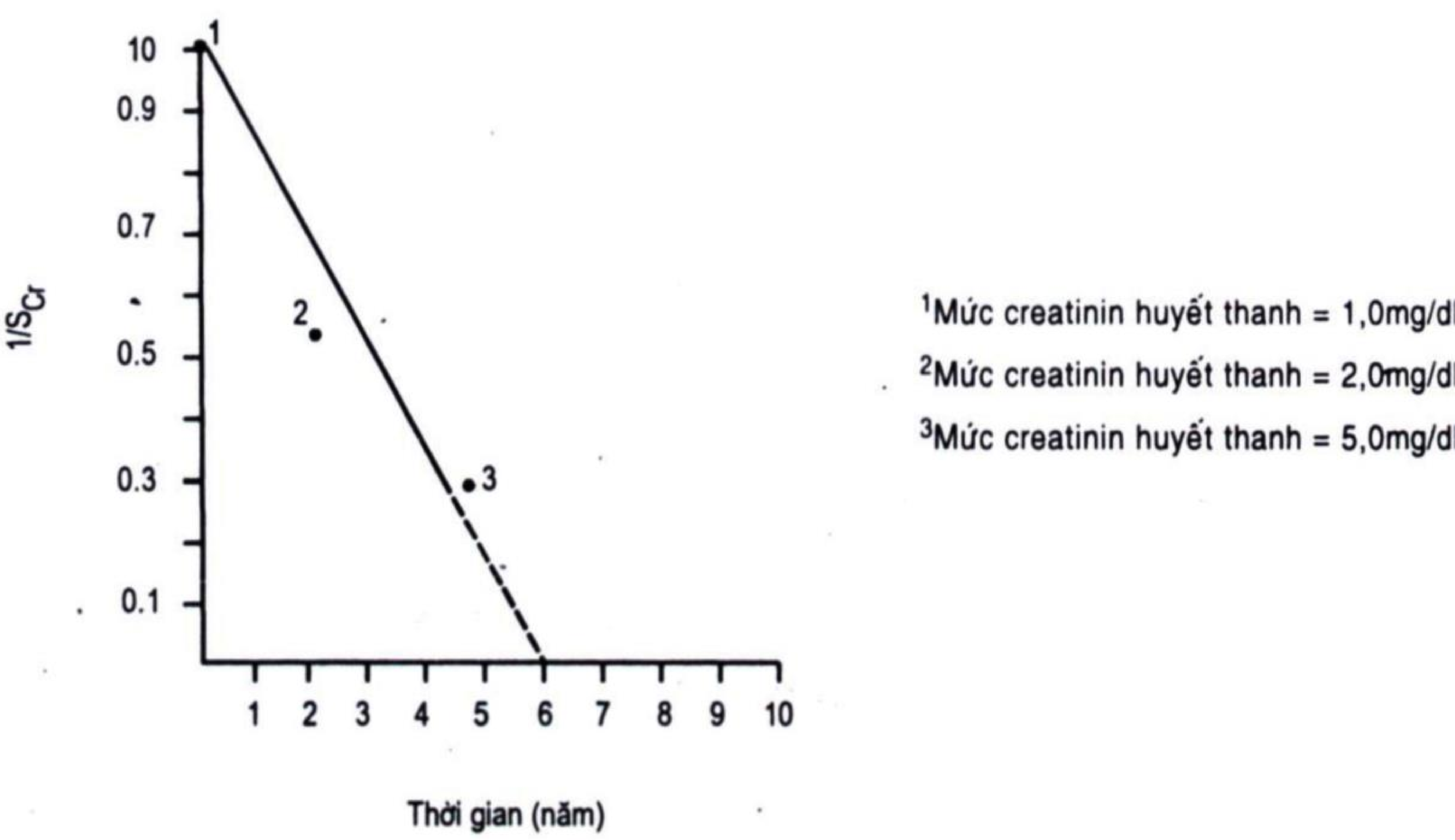
Chẩn đoán suy thận dựa vào việc xác định tăng urê, creatinin máu. Cần đánh giá kỹ hơn để phân biệt giữa STM với STC. Có chứng cớ tăng urê, creatinin từ trước, bất thường trong nước tiểu từ trước, creatinin máu tăng kéo dài nhiều ngày chứng tỏ là bệnh mạn tính. Việc ghi lại tỷ lệ ngược của nồng độ creatinin máu (1/ creatinin máu) so với thời gian đối với các mẫu xét nghiệm các ngày (hoặc năm, tháng) trước đó rất hữu ích để đánh giá suy thận giai đoạn cuối (hình 5.2). Nếu thấy đường cong đi xuống càng dốc, thì càng cần phải tìm và loại bỏ các nguyên nhân gây bệnh cấp tính. Thiếu máu, toan chuyển hóa, tăng phosphat và hạ calci máu, tăng kali máu đều có thể gặp cả trong STC và STM. Nếu có hiện tượng đẳng niệu, tức là chức năng cô đặc và hòa loãng của ống thận đã bị tổn thương. Soi cặn nước tiểu có thể thấy có trụ sáp lớn do các cầu thận giãn và phì đại.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Hình ảnh kích thước thận hai bên bé (<10 cm) trên siêu âm giúp cho việc xác định suy thận mạn, tuy rằng có thể gặp kích thước thận bình thường hoặc to trong các bệnh thận đa nang, bệnh thận do đái tháo đường, thoái hóa dạng bột, đa u tủy xương và tắc đường tiết niệu. Hình ảnh loạn dưỡng xương do thận trên X quang cũng rất hữu ích, vì những thay đổi do cường cận giáp này thường chỉ xuất hiện sau một hay nhiều năm có cường cận giáp do suy thận. Hình ảnh mất chất vôi ở vỏ xương ngón và bàn tay phía xương quay chứng tỏ có cường cận giáp trạng.

Bảng 5- 8. Các nguyên nhân suy thận có thể hồi phục

Các yếu tố có thể hồi phục	Chứng cứ chẩn đoán
Nhiễm khuẩn	Cấy nước tiểu, kháng sinh đồ
Tắc	Thông tiểu, siêu âm
Mất dịch ngoại bào	Hạ huyết áp, tăng nhịp mạch khi chuyển từ tư thế nằm sang ngồi
Tăng calci và acid uric máu (> 150 mg/L)	Điện giải đồ, calci, phospho, acid uric máu
Các thuốc gây độc thận	Tiền sử dùng thuốc
Cao huyết áp	Đo huyết áp, X quang tim phổi
Suy tim sung huyết	Khám thực thể, X quang tim phổi



Hình 5- 2. Sự giảm chức năng thận được vẽ theo thời gian cho đến suy thận giai đoạn cuối. Đường gạch liền cho thấy sự giảm tuần tiến chức năng thận theo thời gian. Đường gạch nối chỉ ra sự tiên đoán về thời gian suy thận tiến triển đến giai đoạn cuối.

Biến chứng

A. Tăng kali máu

Thường chỉ thấy tăng kali máu khi mức lọc cầu thận giảm nặng (<10 ml/phút). Tuy nhiên, một số trường hợp sau có thể gây tăng kali máu dù mức lọc cầu

thận vẫn chưa giảm nặng: các tình trạng gây phá hủy tế bào như tan máu, chấn thương, tình trạng giảm renin- aldosteron máu (nhiễm toan ống thận typ IV, nhất là trong đái tháo đường), tình trạng toan (cứ giảm 0,1 đơn vị pH sẽ làm tăng 0,6 mEq/L kali máu); và các nguyên nhân bên ngoài như chế độ ăn (các chất ăn thay muối có chứa nhiều kali) và dùng các thuốc ức chế đào thải kali như amilorid, triamteren, spironolacton, các thuốc kháng viêm không steroid, các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc chẹn bêta giao cảm.

Điều trị tăng kali máu cấp bao gồm theo dõi hoạt động tim qua máy, calci clorid, insulin và đường, bicarbonat (xem chương 4). Tăng kali máu mạn được điều trị tốt nhất bằng chế độ ăn ít kali và uống nhựa trao đổi ion (polystyren sulfonat natri) nếu cần, với liều thông thường là 15- 30g, ngày một lần với nước hoa quả hoặc đường sorbitol. Vì ở những bệnh nhân này, đào thải kali qua đường tiêu hóa rất quan trọng nên cần tránh để bệnh nhân bị táo bón.

B. Rối loạn thăng bằng toan- kiềm

Thận bị tổn thương, mất khả năng đào thải 1 meq/kg/ngày chất acid do chuyển hóa đạm từ thức ăn sinh ra, dẫn đến toan chuyển hóa nếu tổn thương thận lan rộng. Cũng chính vì mất khả năng đào thải acid nên thận không sản xuất đủ amoniac (NH_3) và mất khả năng kiềm hóa nước tiểu. Nhưng toan máu cũng còn do giảm khả năng đào thải các acid chuẩn độ được như các gốc sulfat và phosphat và giảm khả năng bài xuất ion H^+ tại ống thận. Tất cả các bệnh nhân suy thận mạn đều có cân bằng dương về ion H^+ (ứ H^+ trong cơ thể), pH máu động mạch có thể vẫn duy trì được ở mức 7,33- 7,37 và bicarbonat thường hiếm khi thấp dưới 15 meq/l. Ứ ion thường có thể giải quyết bằng hệ thống đệm là lượng lớn bicarbonat và phosphat calci từ xương ra. Đó chính là nguyên nhân của loạn dưỡng xương do thận được nêu sau đây.

Nồng độ bicarbonat máu thường cần được duy trì ở mức 18- 20 mEq/L bằng các muối kiềm như bicarbonat natri, bicarbonat calci và citrat kali hay natri. Liều ban đầu thường là 20- 30 mmol kiềm mỗi ngày chia 3 lần trong ngày và kiểm tra nồng độ trong máu nếu cần.

C. Biến chứng hệ tim mạch

1. Cao huyết áp

Khi suy thận tiến triển, thường có cao huyết áp do ứ muối và nước. Tình trạng tăng renin máu và việc sử dụng erythropoietin ngoại sinh cũng góp

phần gây tăng huyết áp. Cao huyết áp là biến chứng phổ biến nhất trong suy thận giai đoạn cuối và cần được điều trị cẩn thận, nếu không, suy thận sẽ càng phát triển nhanh chóng hơn.

Điều trị tăng huyết áp trong suy thận có thể thành công bằng cách hạn chế muối và nước, giảm cân nếu cần, phối hợp với dùng thuốc. Khi suy thận nặng hơn, khả năng điều chỉnh cân bằng nước và muối càng giảm đi, vì vậy dùng nhiều muối có thể dẫn đến suy tim sung huyết, phù và cao huyết áp, nhưng nếu dùng quá ít muối sẽ làm giảm khối lượng máu và hạ huyết áp. Có thể bắt đầu bằng hạn chế muối vừa phải, khoảng 4- 6 g/ ngày, nhưng nếu huyết áp vẫn cao, có thể giảm lượng muối ăn vào xuống đến 2g/ ngày. Thuốc dùng ban đầu có thể là các thuốc ức chế men chuyển hoặc losartan (nếu kali máu và mức lọc cầu thận còn cho phép), các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn bêta. Các thuốc bổ trợ khác như clonidin, hydralazin, minoxidil thường là cần thiết và cũng chứng tỏ sự khó khăn trong việc xử trí cao huyết áp ở những bệnh nhân này.

2. Viêm màng ngoài tim

Khi nồng độ nitơ urê máu (BUN) vượt quá 100 mg% (1g/L), sẽ xuất hiện viêm màng ngoài tim, mà nguyên nhân có thể là do ứ đọng các chất độc do chuyển hóa. Triệu chứng thông thường là đau ngực sốt và đôi khi có mạch nghịch đảo. Có thể nghe được tiếng cọ màng ngoài tim, những khi không nghe tiếng cọ có thể là do tràn dịch đã nhiều. X quang ngực có thể thấy diện tim to và điện tâm đồ cho hình ảnh đặc trưng như đã mô tả ở chương 9 tập I. Có thể gặp chèn ép tim với dấu hiệu giảm cung lượng tim và tĩnh mạch cổ nổi. Viêm màng ngoài tim là một chỉ định tuyệt đối cho lọc máu ngoài thận.

3. Suy tim sung huyết

Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối thường có xu hướng tăng cung lượng tim do ứ dịch ngoại bào, luồng thông trái- phải qua cầu nối chạy thận nhân tạo và do thiếu máu. Cùng với tăng huyết áp, các hiện tượng ứ dịch, luồng thông và thiếu máu này sẽ dẫn tới tăng sự hoạt động của cơ tim và tăng nhu cầu O_2. Bệnh nhân suy thận cũng còn bị xơ vữa động mạch nhanh chóng. Tất cả những hiện tượng trên đây làm phì đại thất trái và giãn buồng tim. Ngoài ra, các chứng cớ phát hiện gần đây cho thấy hormon cận giáp cũng có vai trò gây bệnh cơ tim ở bệnh nhân suy thận.

Cần kiểm soát chặt chẽ lượng muối và nước vào cơ thể ở các bệnh nhân có vô niệu hoặc thiểu niệu. Các thuốc lợi niệu đều có tác dụng. Tuy nhiên, khi

mức lọc cầu thận giảm < 10- 15 ml/phút thì các thuốc nhóm thiazid sẽ mất tác dụng. Thuốc lợi niệu dùng phổ biến nhất là thuốc tác động ở quai Henle, và thường là cần liều cao khi suy thận tiến triển. Việc dùng digoxin cần rất thận trọng vì thuốc này chủ yếu được đào thải qua thận. Thuốc ức chế men chuyển cũng có tác dụng chống suy tim ở bệnh nhân suy thận nhưng khi creatinin máu lên cao quá 30 mg/L thì không nên dùng các thuốc này nữa, vì chúng có thể làm tăng kali máu và làm giảm thêm chức năng thận. Nhưng nếu bệnh nhân đã được lọc máu ngoài thận thì nguy cơ tăng kali máu sẽ giảm đi và lại có thể dùng được các thuốc ức chế men chuyển, nhưng phải kiểm tra nồng độ kali và creatinin máu 2- 3 ngày một lần.

D. Các biến chứng về máu

1. Thiếu máu

Thiếu máu trong suy thận mạn có đặc điểm là đẳng sắc, hồng cầu bình thường do giảm sản xuất erythropoitein từ thận, nặng dần lên khi mức lọc cầu thận giảm xuống dưới 20- 25 ml/phút. Ngoài ra, huyết tán kín đáo, mất máu do rối loạn chức năng tiểu cầu hoặc do chạy thận nhân tạo cũng góp phần tăng thiếu máu. Trước khi kết luận là thiếu máu do suy thận, cần loại trừ nguyên nhân do xuất huyết tiêu hóa và thiếu vitamin B_{12}.

Thường có chỉ định dùng erythropoietin tái tổ hợp (epoetin alfa) khi hematocrit dưới 30- 35%. Liều thay đổi tùy từng bệnh nhân, nhưng thường bắt đầu bằng 20- 50 đơn vị/kg (1000- 4000 đơn vị/liều) tuần 3 lần, qua đường tĩnh mạch ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, hoặc dưới da ở bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc hoặc chưa phải lọc máu. Cần đảm bảo đủ sắt để thuốc có tác dụng, cho nên cần cho thêm sắt nếu nồng độ ferritin máu dưới 100 μg/ml, nếu độ bão hòa transferrin < 20% hoặc khi có > 10% hồng cầu nhược sắc. Liều uống thông thường là 325 mg sắt sulfat, ngày từ 1 đến 3 lần, nhưng đôi khi bệnh nhân khó dung nạp liều này. Lúc đó phải dùng đến sắt dextran hoặc sắt gluconat qua đường tĩnh mạch.

Khoảng 20% bệnh nhân điều trị bằng epoetin alfa sẽ có biến chứng tăng huyết áp, nhất là ở những bệnh nhân có hematocrit thấp lúc bắt đầu điều trị bằng thuốc này. Vì vậy, cần điều chỉnh liều hoặc dùng thuốc chống tăng huyết áp đồng thời với điều trị epoetin.

2. Rối loạn đông máu

Rối loạn đông máu chủ yếu là do rối loạn chức năng tiểu cầu. Thường số lượng tiểu cầu giảm nhẹ nhưng thời gian chảy máu kéo dài do tiểu cầu giảm

độ tập trung và mất khả năng dính kết. Trên lâm sàng thường thấy bệnh nhân có xuất huyết đa dạng và có xu hướng chảy máu kéo dài khi phẫu thuật.

Chỉ điều trị khi có triệu chứng. Nâng hematocrit lên > 30% làm giảm thời gian chảy máu ở nhiều bệnh nhân. Dùng desmopressin với liều 25µg đường tĩnh mạch một lần duy nhất trước mổ thường có tác dụng chống chảy máu khi mổ do làm tăng giải phóng yếu tố VIII von Willeband từ tế bào nội mạc. Estrogen kết hợp, liều 0,6 mg/kg hòa trong 50 ml dung dịch natri clorid 9‰ truyền tĩnh mạch trong 30- 40 phút, ngày 1 lần, hoặc uống 2,5- 5 mg trong 5- 7 ngày có tác dụng tốt trong nhiều tuần. Lọc máu thường làm cải thiện một phần thời gian máu chảy, nhưng không bao giờ trở về bình thường được. Lọc màng bụng được ưa chuộng hơn chạy thận nhân tạo vì chạy thận cần dùng heparin là chất dễ gây rối loạn chảy máu. Tua lạnh (10- 15 túi) ít khi phải dùng đến và ít khi dùng quá 24 giờ.

E. Các biến chứng thần kinh

Bệnh não do urê huyết cao chỉ xuất hiện khi mức lọc cầu thận xuống dưới 10- 15 ml/phút. Hormon cận giáp được coi là một trong những độc chất gây ra tình trạng này. Biểu hiện ban đầu là khó tập trung nhưng tiến triển dần đến ngủ gà, lú lẫn rồi hôn mê. Khám thực thể thấy có rung giật nhãn cầu, yếu, liệt rũ đầu chi cách hồi và tăng phản xạ gân xương. Các biểu hiện này giảm hoặc biến mất khi bắt đầu lọc máu.

Các bệnh lý thần kinh khác gặp ở 65% bệnh nhân cần lọc máu, nhưng đều là khi mức lọc cầu thận < 10 ml/phút. Các biểu hiện thần kinh ngoại biên là rối loạn vận động và cảm giác kiểu đi găng và đi tất ở tay và chân và tổn thương từng dây thần kinh riêng rẽ hoặc phối hợp. Bệnh nhân thấy khó chịu vật vã ở chân, mất phản xạ sâu và đau ngọn chi. Chỉ định lọc máu sớm có thể tránh được bệnh lý thần kinh ngoại vi, nhưng kết quả rất thay đổi. Các biểu hiện thần kinh khác là bất lực và rối loạn các chức năng tự chủ.

F. Rối loạn chuyển hóa chất khoáng

Rối loạn chuyển hóa calci, phospho và tại xương được mô tả dưới thuật ngữ loạn dưỡng xương do thận. Biểu hiện phổ biến nhất là các nang xơ dạng viêm xương (osteitis fibrosa cystica), chính là những biến đổi về xương do cường cận giáp thứ phát. Khi mức lọc cầu thận giảm dưới 25% bình thường, sự đào thải phospho sẽ bị biến loạn. Tăng phospho máu gây hạ calci máu,

dẫn đến kích thích tuyến cận giáp tiết nhiều hormon cận giáp để tăng cường đào thải phosphat nhằm duy trì nồng độ phospho máu ở mức bình thường. Quá trình này diễn ra liên tiếp làm tăng cao nồng độ hormon cận giáp trong máu và tăng sự chuyển đổi ở xương dẫn tới các tổn thương dưới màng xương và mất chất xương dạng hủy cốt. Trên lâm sàng, bệnh nhân bị đau xương và yếu gốc cơ. Có thể thấy calci hóa tổ chức. Trên X quang thấy các tổn thương chủ yếu ở các xương bàn đốt ngón chi và đầu ngoài xương đòn.

Nhuyễn xương là một dạng khác của loạn dưỡng xương do thận mà chủ yếu là giảm quá trình chuyển đổi tại xương. Khi chức năng thận suy giảm nặng, thận giảm khả năng biến đổi vitamin D từ dạng 25 hydroxy-cholecalciferol thành 1,25 dihydroxy là dạng hoạt tính mạnh hơn. Ruột cũng giảm hấp thu calci dẫn đến hạ calci máu và kém khoáng hóa xương. Lắng đọng nhôm trong xương cũng làm xuong mềm hơn. Hiện tượng này xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng chế phẩm nhôm để gắn kết và thải phospho trong nhiều năm.

Cả hai quá trình bệnh lý trên gây đau xương và yếu gốc chi, gãy xương khó liền. Khi tích số calci- phospho máu [(bình thường được tính bằng nồng độ calci huyết thanh (mg%) x nồng độ phosphat huyết thanh (mg%)] vượt quá 60- 70, sẽ xuất hiện sự lắng đọng calci tại các mạch máu, mô mềm, phổi và cơ tim. Việc điều trị nên bắt đầu bằng hạn chế lượng phospho trong chế độ ăn. Các thuốc gắn phospho như calci carbonat hoặc calci citrat có tác dụng tại ruột, nên thường được uống liều nhỏ nhiều lần (3- 4 lần) trong ngày. Cần điều chỉnh liều sao cho nồng độ calci máu ở mức 100 mg/L (để tránh tăng calci máu) và nồng độ phospho khoảng 45 mg/L. Hydroxid nhôm cũng là chất gắn phospho mạnh nhưng có thể gây nhuyễn xương và bệnh lý thần kinh, vì vậy chỉ nên dùng trong giai đoạn cấp tính, tránh dùng kéo dài. Cần theo dõi nồng độ vitamin D máu. Nên dùng dưới dạng calcitriol, khi nồng độ phospho máu đã ổn định. Liều ban đầu là 0,25μg/ ngày rồi tăng dần lên hàng tháng cho đến khi đạt được nồng độ calci máu bình thường.

G. Rối loạn nội tiết

Khi mức lọc cầu thận xuống dưới 10- 20 ml/ phút, sẽ xuất hiện tình trạng kém dung nạp glucose, chủ yếu là do tăng sự kháng insulin ở ngoại vi. Nồng độ glucose khi đói thường ở mức bình thường hoặc hơi cao. Nồng độ insulin máu cũng cao hơn bình thường do thận giảm khả năng đào thải insulin. Vì thế, trên lâm sàng có thể thấy bệnh nhân tăng hoặc hạ đường máu, tùy thuộc vào rối loạn nổi trội.

Giảm ham muốn tình dục và khả năng hoạt động tình dục rất phổ biến ở người suy thận mạn. Nam giới bị giảm nồng độ testosteron máu, còn phụ nữ thường không có hiện tượng rụng trứng. Dù có giảm khả năng sinh sản, nhưng phụ nữ vẫn có thể có thai nếu được lọc máu và dinh dưỡng tốt. Chính vì thế, phụ nữ vẫn nên dùng thuốc ngừa thai nếu không mong có con tiếp.

Chức năng các tuyến khác như tuyến giáp trạng, tuyến yên, tuyến thượng thận vẫn bình thường, dù nồng độ các chất như thyroxin, hormon tăng trưởng và cortisol không hoàn toàn bình thường.

Điều trị

A. Chế độ ăn

Các bệnh nhân suy thận cần được các nhà dinh dưỡng thận khám và đánh giá để có những lời khuyên cụ thể về chế độ ăn và các chất ăn vào như đạm, muối, nước, kali và phospho.

1. Hạn chế đạm

Trên thực nghiệm thấy hạn chế protein sẽ làm chậm quá trình tiến tới suy thận giai đoạn cuối, nhưng kết quả trên thử nghiệm lâm sàng không thường xuyên như vậy. Người ta đã tiến hành một nghiên cứu lớn về thay đổi chế độ ăn trong bệnh thận, nhưng kết quả cuối cùng không rút ra được kết luận cụ thể. Phân tích tổng hợp 5 nghiên cứu lớn khác cũng thấy dù một số thuốc như ức chế men chuyển có thể có lợi, nhưng cũng không kiểm soát được các rối loạn trong suy thận mạn. Lượng protein ăn vào hàng ngày không được vượt quá 1g/kg/ngày, và khi hạn chế protein thấy tỏ ra có tác dụng, thì không nên vượt quá 0,6g/kg/ngày.

2. Hạn chế muối và nước

Khi suy thận đã nặng, thận mất khả năng điều chỉnh những thay đổi lớn về muối. Nếu ăn quá 3- 4 g/ngày sẽ gây phù, tăng huyết áp và suy tim- sung huyết, nhưng nếu ăn quá ít (< 1g/ngày) sẽ gây giảm thể tích dịch trong cơ thể và gây hạ huyết áp. Đối với bệnh nhân không được lọc máu, hàng ngày chỉ nên dùng 1- 2 g muối và 1- 2 lít dịch để đảm bảo duy trì cân bằng dịch - điện giải.

3. Hạn chế kali

Khi mức lọc cầu thận < 10- 20 ml/phút cần hạn chế kali đưa vào cơ thể. Cần cho bệnh nhân danh sách những thức ăn nào chứa bao nhiêu kali sao

cho lượng đưa vào không quá 60- 70 meq/ngày (nhu cầu người bình thường là 100 meq/ngày)

4. Hạn chế phospho

Cần duy trì nồng độ phospho máu dưới 4,5 mg%. Các thức ăn giàu phospho như trứng, sữa, thịt cần hạn chế. Khi mức lọc cầu thận còn > 10- 20 ml/phút, nhu cầu phospho hàng ngày là 5- 10 mg/kg. Khi suy thận nặng hơn, thường phải dùng các thuốc gắn phospho. Xem thêm phần điều trị rối loạn chuyển hóa chất khoáng để rõ hơn về điều trị tăng phospho máu.

5. Hạn chế magnesi

Magnesi cũng được đào thải chủ yếu qua thận, nhưng ít khi có nguy cơ tăng magnesi máu, trừ khi truyền tĩnh mạch hoặc khi bệnh nhân uống một lượng lớn magnesi. Vì vậy cần chống chỉ định dùng các thuốc tẩy và thuốc chống toan dạ dày chứa nhiều magnesi cho bệnh nhân suy thận.

B. Lọc máu

Khi điều trị bảo tồn mà không còn kết quả, cần chỉ định lọc máu bằng chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng, và ghép thận (xem phần dưới). Các chỉ định lọc máu như sau:

1. Có các triệu chứng urê huyết cao như viêm màng ngoài tim, bệnh não hoặc rối loạn đông máu.
2. Quá tải dịch không đáp ứng với thuốc lợi niệu.
3. Tăng kali máu khó điều chỉnh.
4. Toan máu nặng (pH < 7,2)
5. Có các triệu chứng về thần kinh như co giật, viêm thần kinh ngoại biên.

Thường chỉ định lọc máu khi nồng độ creatinin máu vượt quá 100 mg/L (hoặc nitơ urê máu (BUN) vượt quá 1 g/L). Nếu là suy thận do đái tháo đường, cần chỉ định lọc máu sớm hơn.

Việc chuẩn bị cho lọc máu cần có quan điểm làm việc trong một nhóm các thầy thuốc hợp tác với nhau, bao gồm: các nhà tiết chế, nhà xã hội học, nhà tâm thần học, thầy thuốc ngoại khoa ghép thận, và dĩ nhiên là các bác sĩ điều trị cùng các nhà thận học. Cần giải thích rõ cho bệnh nhân và gia đình về những điều lợi và hại của việc lọc máu, để họ có thể tự chọn quyết định lọc hay không.

1. Thận nhân tạo

Lọc máu bằng chạy thận nhân tạo đòi hỏi phải có luồng máu liên tục đến một bên màng lọc, còn bên kia cần có dịch lọc đến màng lọc để một mặt loại bỏ được các chất độc và mặt khác có thể bổ sung được các chất cần thiết. Thường cần một cầu nối mạch máu bằng cách nối động- tĩnh mạch hoặc đặt một ống chất dẻo nối liền động- tĩnh mạch. Thường thì cầu nối động tĩnh mạch dùng được lâu hơn ống chất dẻo, nhưng cần phải tạo ra 6- 8 tuần trước khi lọc. Hơn nữa, khi dùng ống chất dẻo cũng hay gặp nhiễm khuẩn, khối đông và phình mạch hơn làm cầu nối. Tụ cầu vàng là vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất.

Thường thì cần chạy 3 lần một tuần, thời gian chạy mỗi lần là 3- 4 giờ, tùy thuộc kích thước cơ thể, loại quả lọc và các yếu tố khác. Việc lọc máu tại nhà ngày nay không còn phổi biến như trước đây nữa, vì người ta thấy tốn kém hơn do phải đào tạo một đội ngũ kỹ thuật viên lớn, cũng như các trang thiết bị khác.

2. Lọc máu màng bụng

Khi lọc máu màng bụng, thì màng bụng chính là quả lọc. Dịch và các chất hòa tan di chuyển qua các nền mao mạch nằm giữa các lớp của phúc mạc để vào trong dịch lọc. Dịch lọc được đưa vào ổ bụng qua một ống thông (catheter). Cách hay dùng nhất là lọc máu màng bụng liên tục ngoại trú. Bệnh nhân tự đưa dịch vào và tháo dịch ra 4- 5 lần mỗi ngày. Giữa hai lần truyền và tháo dịch, dịch lọc ở trong ổ bụng để có thể trao đổi các chất.

Từ hơn 10 năm nay, số người sử dụng lọc máu màng bụng tương đối ổn định. Bệnh nhân dùng phương pháp lọc này sinh hoạt tự do hơn. Cơ chế lọc tự nhiên và từ từ cũng tránh được các xung động lớn gặp trong chạy thận nhân tạo. Các chất khó qua màng lọc thận nhân tạo như phosphat cũng được lọc tốt hơn, nên bệnh nhân ít phải kiêng khem hơn.

Bất tiện lớn nhất của phương pháp này là viêm phúc mạc, với tỷ lệ là 0,8 lần cho mỗi bệnh nhân mỗi năm lọc. Dịch lọc có thể đục, và có > 100 bạch cầu/ mm^3 và phải là trên 50% bạch cầu đa nhân trung tính. Tụ cầu vàng là vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất.

Giá thành của lọc máu màng bụng và chạy thận nhân tạo ngang nhau vì tuy lọc màng bụng ít tốn kém, nhưng điều trị viêm phúc mạc lại tốn kém nhiều.

Tỷ lệ sống sau 5 năm, theo Kaplan- Meier là từ 18% ở bệnh nhân đái tháo đường đến 40% ở bệnh nhận viêm cầu thận. Con số chung hiện nay là 30%

sống sau 5 năm. Nói chung, những người được lọc máu thường sống thêm được 3- 4 năm; nhưng tùy thuộc vào bệnh chính, và có nhiều người đã sống được 25 năm.

C. Ghép thận

Từ 1/3 đến 1/2 số bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối là có thể thích hợp để ghép thận. 2/3 thận ghép là lấy từ người chết, còn lại 1/3 là do người trong gia đình cho. Các thuốc ức chế miễn dịch thường dùng là corticoid, arathioprin và cyclosporin. Những người được ghép thận lấy từ người chết thường cần liều các thuốc ức chế miễn dịch cao hơn và kéo dài hơn người ghép thận của người sống cho. Tuy nhiên, việc này phụ thuộc chủ yếu vào mức độ hòa hợp của yếu tố hòa hợp tổ chức. Tỷ lệ sống sau 2 năm ghép thận là 90% đối với người ghép thận người sống và 78% ở người ghép thận người chết. Ngoài việc phải dùng thuốc ức chế miễn dịch, cuộc sống người ghép thận gần như bình thường.

CÁC BỆNH LÝ CẦU THẬN

Bất thường chức năng cầu thận có thể là do tổn thương các bộ phận chủ yếu của cầu thận như liên bào (tế bào có chân), màng đáy, nội mạc mao mạch, hoặc tổ chức cận cầu thận. Tổn thương thường là ở dạng viêm. Các dạng tổn thương mô học cơ bản của cầu thận có thể thấy được qua sinh thiết thận,một kỹ thuật phổ biến để xác định nguyên nhân bệnh cầu thận. Về lâm sàng, có thể biểu hiện dưới dạng hội chứng thận viêm (hồng cầu niệu, protein niệu, cao huyết áp và giảm mức lọc cầu thận) hoặc hội chứng thận hư (protein niệu > 3,5 g/ 24 giờ, giảm albumin máu, tăng lipid máu và phù).

Phân loại

Các bệnh cầu thận thường được xếp vào một trong ba hội chứng sau: hội chứng thận viêm, hội chứng thận hư, và bệnh thận không biểu hiện triệu chứng. Thường thì mỗi bệnh cầu thận có đặc điểm của một hội chứng riêng biệt, nhưng đôi khi có thể có bệnh thể hiện dưới dạng phối hợp giữa các hội chứng ấy.

Các bệnh cầu thận cũng có thể được phân loại theo nguyên nhân tại thận (tiên phát) hay do các bệnh toàn thân (thứ phát).

HỘI CHỨNG THẬN VIÊM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Hồng cầu niệu (có thể có trụ hồng cầu, hồng cầu biến dạng hoặc không)
- Phù
- Tăng huyết áp

Nhận định chung

Viêm cầu thận cấp có ý nghĩa là một quá trình viêm gây ảnh hưởng đến chức năng thận trong một số ngày hoặc một số tuần và có thể khỏi hẳn hoặc không. Nếu quá trình viêm nặng, có thể dẫn đến mất chức năng của > 50% cầu thận trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Một bệnh cảnh như vậy, thường được gọi là viêm cầu thận cấp tính tiến triển nhanh, sẽ làm tổn thương các cầu thận vĩnh viễn. Những thay đổi viêm kéo dài có thể gây viêm cầu thận mạn làm biến đổi chức năng thận kéo dài và dẫn tới suy thận giai đoạn cuối.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Phù thường phát hiện được ở vùng tổ chức lỏng lẻo như mi mắt hoặc bìu. Tăng huyết áp (nếu có) là do quá tải dịch hơn là do các chất hoạt mạch như angiotensin II vì nồng độ các chất này thường thấp.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Sinh hóa máu

Không có chất nào đặc trưng cho viêm thận, nhưng người ta thường dùng một số xét nghiệm, tùy thuộc vào bệnh sử và kết quả đánh giá ban đầu như nồng độ bổ thể, kháng thể kháng nhân (ANA), globulin lạnh, phức bộ viêm gan, IgA huyết thanh, kháng thể kháng tương bào (ANCA), kháng thể kháng màng đáy cầu thận, hiệu giá ASLO, yếu tố C3 viêm thận.

2. Phân tích nước tiểu

Thường xét nghiệm thấy hồng cầu trong nước tiểu, có hình dạng thay đổi do đi qua màng mao mạch bị tổn thương nên được gọi là hồng cầu biến dạng. Trong nước tiểu cũng thường có trụ hồng cầu và protein niệu vừa phải.

3. Sinh thiết thận

Nếu kích thước thận bình thường hoặc to, có thể cân nhắc sinh thiết thận, nếu không có chống chỉ định (rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu). Nếu > 50% tiểu cầu thận có hình liềm, rất có thể là viêm cầu thận tiến triển nhanh. Phân loại bệnh cũng có thể dựa vào hình ảnh miễn dịch huỳnh quang và hình ảnh hiển vi điện tử (xem bảng 5- 9).

Bảng 5- 9. Phân loại và các biểu hiện bệnh cầu thận: hội chứng thận viêm

Hội chứng	Nguyên nhân	Mô bệnh học	Sinh lý bệnh
Viêm cầu thận cấp (sau nhiễm khuẩn)	Liên cầu Các vi khuẩn khác	KHV thường : VCT tăng sinh lan toả MD huỳnh quang : IgG, C3, hình hạt KHVĐT: lắng đọng dưới biểu mô hoặc "các bướu lồi"	Mắc kẹt các phức hợp miễn dịch
Bệnh thận IgA (bệnh Berger và bệnh Schonlein - Henoch	Hay có viêm đường hô hấp do virus, nhiễm khuẩn tiêu hoá, hoặc hội chứng giống cúm	KHV thường: viêm cầu thận tăng sinh biểu mô liên mạch MD huỳnh quangL IgA (+/-IgG, C3) KHVĐT: lắng đọng biểu mô liên mạch	Không rõ
Viêm cầu thận diễn biến nhanh	Lupus ban đỏ, globulin lạnh hỗn hợp, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn cầu nối	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: IgA, IgG, C3, hình dải KHVĐT: lắng đọng dưới liên bào, dưới nội mạc hoặc liên mạch	Mắc kẹt các phức hợp miễn dịch
	Hội chứng Goodpasture hoặc vô căn	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: IgG, C3, dạng hạt KHVĐT: lắng đọng dưới liên bào, dưới nội mạc hoặc liên mạch	Kháng thể kháng màng đáy cầu thận
	Bệnh u hạt lan toả Wegener, viêm đa động mạch, vô căn.	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: không thấy globulin miễn dịch KHVĐT: không thấy lắng đọng	Không rõ

KHV thường: kính hiển vi thường; KHVĐT: kính hiển vi điện tử; MD huỳnh quang: miễn dịch huỳnh quang.

Điều trị

Việc điều trị nhằm giảm tác hại của tăng huyết áp, quá tải dịch, tăng urê máu, và các biện pháp điều trị đặc biệt nhằm điều trị các nguyên nhân. Hạn chế muối, dịch, dùng thuốc lợi tiểu và đôi khi cần lọc máu để đạt được mục tiêu trên. Có thể phải dùng corticoid và các chất độc tế bào trong các bệnh có tổn thương viêm cầu thận (xem từng bệnh dưới đây).

CÁC BỆNH CẦU THẬN CÓ BỆNH CẢNH VIÊM THẬN

1. VIÊM CẦU THẬN SAU NHIỄM KHUẨN

Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn thường gặp nhất là sau nhiễm liên cầu tan huyết nhóm A gây viêm thận, đặc biệt là typ 12. Bệnh xuất hiện rải rác hoặc thành từng cụm và trong vụ dịch có thể gặp đến 10% bệnh nhân nhiễm liên cầu. Thường hay gặp nhất sau viêm họng và chốc lở từ 1- 3 tuần, trung bình là 7- 10 ngày.

Các nguyên nhân nhiễm khuẩn khác có thể là tình trạng nhiễm khuẩn huyết như nhiễm khuẩn huyết tụ cầu vàng. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn đường thông hoặc cầu nối cũng gây tổn thương tương tự, nhưng thời gian bị bệnh ngắn hơn, nên thường gọi là viêm cầu thận quanh nhiễm khuẩn. Các nguyên nhân khác như virus, nấm, kí sinh trùng cũng có thể gặp như viêm gan virus B, nhiễm cytomegalovirus, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm nấm coccidioides, sốt rét, toxoplasma.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân bị thiểu niệu, phù, có thể tăng huyết áp ở các mức độ.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Nồng độ bổ thể máu thấp. Hiệu giá ASLO có thể cao, trừ khi đáp ứng miễn dịch bị mờ đi do điều trị kháng sinh. Nước tiểu có màu coca- cola. Hồng cầu niệu, trụ hồng cầu. Protein niệu thường < 3,5 g/ngày. Qua sinh thiết có hình ảnh viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa. Miễn dịch huỳnh quang cho thấy có IgG, C3 trong hình ảnh hạt ở khoang liên mạch và dọc theo màng đáy mao mạch. Qua kính hiển vi điện tử thấy có lắng đọng dưới liên bào dày đặc và lan rộng hay còn gọi là “bướu lồi”.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị hỗ trợ, bằng thuốc lợi niệu, hạn chế muối và dịch, thuốc hạ huyết áp nếu cần. Corticoid không cải thiện được bệnh. Tiên lượng ở trẻ em rất tốt, nhưng ở người lớn có xu hướng chuyển thành thể tạo liềm và dẫn đến suy thận. Khoảng dưới 50% người lớn sẽ tiến triển theo kiểu viêm cầu thận diễn biến nhanh và một tỷ lệ thấp hơn sẽ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối.

2. BỆNH LÝ THẬN IgA VÀ BAN XUẤT HUYẾT SCHÖNLEIN- HENOCH

Bệnh lý thận do IgA

Bệnh này còn có tên là bệnh Berger là bệnh thận tiên phát lắng đọng IgA trong tổ chức liên mạch của cầu thận. Lý do khởi phát chưa rõ, nhưng người ta thấy trong bệnh Schönlein- Henoch cũng có hiện tượng này.

Đây là thể hay gặp nhất của viêm cầu thận cấp ở Hoa Kỳ và ở trên thế giới, nhất là ở châu Á. Bệnh gặp chủ yếu ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi, nam giới nhiều gấp 2- 3 lần nữ.

Bệnh thường biểu hiện bằng một đợt đái máu đại thể. Thường hay kèm theo nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (50%), hội chứng tiêu hóa (10%), bệnh lý giả cúm (15%). Nước tiểu có màu coca cola hoặc đỏ sau 1- 2 ngày bệnh khởi phát. Ngược với viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, ở đây có đặc điểm là đái máu sớm, nên còn được gọi là "đái máu cùng lúc với viêm họng" (synpharyngitic hematuria). Các biểu hiện khác gồm đái máu vi thể không triệu chứng, và hội chứng thận hư. Khoảng 1/3 số bệnh nhân sẽ lui bệnh trên lâm sàng. Khoảng 40- 50% bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận mạn. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm tăng huyết áp, protein niệu > 3 g/ngày và nam giới.

Nồng độ IgA tăng cao ở 50% số bệnh nhân, nhưng IgA bình thường cũng không loại trừ được bệnh. Bổ thể cũng thường là bình thường. Vì vậy, xét nghiệm chuẩn để chẩn đoán là sinh thiết thận. Thường thấy hình ảnh viêm cầu thận thành ổ có lắng đọng IgA lan tỏa tại khoang gian mạch và tăng sinh tế bào gian mạch. Có thể thấy IgG và C3 trong khoang gian mạch của tất cả các tiểu cầu thận. Sinh thiết da cũng thấy có lắng đọng IgA dạng hạt ở mao mạch da của những người bệnh này.

Nếu xuất hiện hội chứng thận hư, điều trị bằng prednisolon 60 mg hàng ngày, uống trong 4- 6 tuần có thể làm lui bệnh nhưng thường là không ngăn cản được bệnh thận tiến triển. Dùng dầu cá, liều 12 g/ngày có thể làm chậm tốc độ mất chức năng các cầu thận, đặc biệt là ở người có chức năng thận giảm nhẹ. Ghép thận là biện pháp tuyệt vời để điều trị bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, nhưng tỷ lệ tái phát trong 2 năm sau ghép là khoảng 50%.

Ban xuất huyết Schönlein- Henoch (ban xuất huyết dạng quá mẫn)

Đây là một bệnh viêm mạch nguyên nhân chưa biết rõ. Bệnh hay gặp nhất ở trẻ em, nam nhiều hơn nữ. Các biểu hiện cổ điển gồm ban xuất huyết sờ được, đau khớp, biểu hiện tiêu hóa như buồn nôn, cơn đau quặn bụng, ỉa phân đen. Tổn thương xuất huyết da chủ yếu ở hai chân. Suy thận và hội chứng thận viêm thường gặp. Tổn thương thận giống hệt trong bệnh thận do IgA. Đa số bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn sau nhiều tuần.

Các chi tiết về bệnh này được mô tả trong chương 18, tập I.

3. VIÊM CẦU THẬN ÍT RỐI LOẠN MIỄN DỊCH (có kháng thể kháng tương bào bạch cầu trung tính)

Loại bệnh này gặp trong bệnh u hạt lan tỏa của Wegener, trong hội chứng Churg- Strauss và trong bệnh viêm đa mạch vi thể. Trong cả ba bệnh đều có hiện tượng viêm các mạch máu nhỏ. Nhưng trong bệnh Wegener còn có tổn thương viêm hạt đường hô hấp với viêm hoại tử các mạch máu cỡ nhỏ và trung bình. Bệnh viêm đa mạch vi thể cũng giống bệnh Wegener nhưng không có viêm tổ chức hạt lan rộng. Cả hai bệnh này đều có viêm cầu thận hoại tử. Hội chứng Churg- Strauss cũng giống hội chứng Wegener nhưng trong máu và đường hô hấp có nhiều bạch cầu ái toan và kèm theo bệnh hen. Viêm cầu thận có kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính cũng có thể có biểu hiện như bệnh tổn thương thận tiên phát. Bệnh sinh của các bệnh lý này chưa biết rõ, nhưng trên 80% trường hợp có kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có thể đến khám vì các triệu chứng của một tình trạng viêm toàn thân với các biểu hiện như sốt, mệt nặng, sút cân. Ngoài đái máu và protein niệu do viêm cầu thận, một số bệnh nhân có ban xuất huyết do tổn thương mao mạch nội bì và viêm một dây thần kinh nhiều ổ do tổn thương các tiểu động mạch nuôi dây thần kinh. Khoảng 90% bệnh nhân bị hội chứng Wegener có các biểu hiện đường hô hấp trên và dưới với các tổn thương dạng nốt ở đường hô hấp có thể chảy máu khi hình thành các hang khô và

chất chứa trong đó thoát ra ngoài. Các bệnh nhân bị hội chứng Churg- Strauss thường bị hen và tăng bạch cầu ái toan máu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Định lượng dưới nhóm các kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính (ANCA) rất có ích. Phân nhóm bào tương (c- ANCA) là đặc hiệu cho các kháng thể kháng proteinase 3, còn phân nhóm quanh nhân (p- ANCA) đặc hiệu cho các kháng thể kháng peroxidase tủy bào. Trên 90% bệnh nhân bị hội chứng Wegener có c- ANCA, số còn lại có p- ANCA. Bệnh nhân bị hội chứng Churg- Strauss thường có p- ANCA. Bệnh viêm mạch vi thể có c- ANCA hoặc p- ANCA trong 80% trường hợp. Về mặt mô bệnh học, cả các mạch máu nhỏ và các cầu thận đều không thấy có lắng đọng phức hợp miễn dịch, song thường có các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tổn thương hoại tử và dạng liềm chứng tỏ có viêm thận diễn biến nhanh.

Điều trị

Corticoid liều cao (methylprednisolon 1- 2 g/ngày trong 3 ngày, tiếp đó là prednisolon 1mg/kg/ngày trong 1 tháng, giảm dần liều và kéo dài trong 6 tháng) và các chất độc tế bào (cyclophosphamid 2 mg uống hàng ngày trong 1 năm) được khuyến cáo để khống chế tổn thương các bộ phận. Nếu không được điều trị, tiên lượng cực kỳ xấu; còn nếu được điều trị như trên, 75% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn. Tiên lượng phụ thuộc vào mức độ lan rộng của tổn thương cầu thận trước khi bắt đầu điều trị. Có thể theo dõi tác dụng điều trị bằng định lượng nồng độ ANCA.

4. VIÊM CẦU THẬN CÓ KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN VÀ HỘI CHỨNG GOODPASTURE

Hội chứng Goodpasture được xác định dựa vào các tổn thương lâm sàng của viêm cầu thận và xuất huyết phổi. Cả hai loại tổn thương này đều thông qua kháng thể kháng màng đáy cầu thận (kháng GBM). Có đến 1/3 số bệnh nhân có kháng thể kháng GBM mà không có biểu hiện gì ở phổi. Viêm cầu thận loại này chiếm khoảng 5% số bệnh nhân có viêm cầu thận cấp tính diễn biến nhanh. Nam giới bị bệnh nhiều gấp 6 lần nữ giới, và đại đa số trường hợp bệnh xảy ra ở lứa tuổi từ 20- 30 nhưng cũng rất thay đổi và người ta thấy bệnh hay phối hợp với nhiễm virus cúm typ A, tiếp xúc với các chất dung môi hydrocarbon, có nhóm kháng nguyên HLA- DR2 và B7.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân thường có ho ra máu, khó thở và có thể có suy hô hấp. Tăng huyết áp và phù là các biểu hiện của tổn thương thận.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể thấy thiếu máu thiếu sắt nhưng bổ thể máu bình thường. Đờm có nhiều đại thực bào ngậm hemosiderin. X quang phổi có thể thấy hình ảnh thâm nhiễm phổi do xuất huyết phổi. Xác định chẩn đoán khi có kháng thể kháng màng đáy cầu thận trong máu.

Điều trị

Cách điều trị thường dùng nhất là phối hợp giữa truyền thay huyết tương để loại bỏ kháng thể khỏi dòng tuần hoàn và thuốc ức chế miễn dịch. Corticoid truyền tĩnh mạch liều ban đầu 1- 2 g trong 3 ngày sau đó là 1 mg/kg/ngày và cyclophosphamid liều 2- 3mg/kg/ngày. Tiên lượng xấu hơn khi bệnh nhân có thiểu niệu và nồng độ creatinin máu cao > 60- 70 mg/L. Khi diễn biến lâm sàng được cải thiện, nồng độ kháng thể kháng màng đáy cầu thận giảm.

5. VIÊM CẦU THẬN LIÊN QUAN GLOBULIN LẠNH

Tăng globulin lạnh hỗn hợp chủ yếu là một thể bệnh kết hợp với globulin miễn dịch đông tủa do lạnh. Bệnh cầu thận là do hậu quả lắng đọng các globulin tủa lạnh tại các mao mạch cầu thận. Nguyên nhân điển hình là nhiễm khuẩn như viêm gan B và C hoặc nhiễm vi khuẩn, nấm hay virus kín đáo khác.

Bệnh nhân bị hoại tử da nơi tiếp xúc với lạnh, đau khớp, sốt, gan- lách to. Nồng độ bổ thể máu hạ. Viêm cầu thận diễn biến nhanh gặp trên hình ảnh mô bệnh học với sự có mặt các tổn thương hình liềm.

Điều trị chủ yếu là điều trị tích cực các bệnh nguyên nói trên. Corticoid truyền liều cao, truyền thay huyết tương và các thuốc độc tế bào đều có thể phải sử dụng.

Các ví dụ điển hình khác của viêm cầu thận là bệnh lupus ban đỏ hệ thống và viêm cầu thận tăng sinh màng. Các bệnh này sẽ được trình bày dưới đây trong phần các bệnh có biểu hiện hội chứng viêm thận- thận hư.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ (HCTH)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Protein niệu > 3,5 g/1,73 m^2 da/ 24 giờ
- Giảm albumin máu (< 3,0 g/ 100 ml)
- Phù ngoại vi

Nhận định chung

Ở người lớn, có đến 1/3 số bệnh nhân bị hội chứng thận hư (HCTH) là có bệnh thận do bệnh toàn thân như đái tháo đường, thoái hóa dạng bột, lupus ban đỏ hệ thống. Số còn lại thường là không rõ căn nguyên do một trong bốn thể bệnh mô bệnh học là: tổn thương tối thiểu, xơ hóa cầu thận thành ổ, bệnh thận màng hoặc viêm cầu thận tăng sinh màng. Tất cả bệnh nhân bị HCTH đều phải được chuyển đến một nhà thận học.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Phù ngoại biên là điểm chủ chốt trong HCTH, xuất hiện khi nồng độ albumin máu hạ < 30 g/L. Phù cũng còn có thể do giữ muối (do bệnh thận) hoặc do giảm áp lực keo trong lòng mạch. Lúc đầu phù có thể chỉ ở những tổ chức lỏng lẻo như mi mắt hoặc bàn chân nhưng nhanh chóng thành phù mọng đa màng. Bệnh nhân có thể khó thở do phù phổi và tràn dịch màng phổi hoặc chèn ép cơ hoành do cổ trướng. Bệnh nhân cũng thường bị tức bụng do cổ trướng.

Bệnh nhân thường dễ bị nhiễm khuẩn vì mất các globulin miễn dịch và các thành phần bổ thể qua nước tiểu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Xét nghiệm nước tiểu

Protein niệu là do hậu quả hư biến sự tích điện âm của màng đáy cầu thận. Có thể dùng băng giấy để xét nghiệm sàng lọc, nhưng cần nhớ loại xét nghiệm này chỉ xác định được albumin mà thôi. Cho thêm acid sulfosalicylic vào cặn nước tiểu có thể phát hiện được các protein bất thường khác. Bằng băng giấy, có thể phát hiện protein niệu khi nồng độ từ 150 mg/L trở

lên, nhưng bao giờ cũng phải đọc cùng với tỷ trọng nước tiểu, vì protein vết ở nước tiểu cô đặc (tỷ trọng cao) có thể không có ý nghĩa gì, nhưng nếu là ở nước tiểu loãng (tỷ trọng thấp) có thể là dấu hiệu của bệnh thận thực sự.

Về vi thể, cặn nước tiểu thường chứa rất ít tế bào hoặc trụ, và khi có tăng lipid máu nặng có thể có thêm các vật thể mỡ hình bầu dục trong nước tiểu do lắng đọng lipid trong các mảng bong của liên bào ống thận. Các thể mỡ này thường có hình "chùm nho" dưới kính hiển vi thường và hình "thập tự xứ Malt" dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực.

2. Xét nghiệm sinh hóa máu

Hình ảnh đặc trưng là giảm albumin máu(< 30 g/L) và giảm protein toàn phần (< 60g/L). Khoảng 50% bệnh nhân thận hư có tăng lipid máu. Khi bệnh nhân đái càng nhiều protein thì thường có khả năng lipid máu càng cao. Gan tăng sản xuất lipid do giảm áp lực keo (các lipoprotein B apoprotein) và do giảm khả năng thanh thải các lipid phân tử lượng thấp (tăng triglycerid máu). Tốc độ lắng máu cũng có thể cao do biến đổi thành phần huyết tương như tăng fibrinogen máu.

Các xét nghiệm khác có thể cần, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân, như nồng độ bổ thể, điện di protein máu và nước tiểu, kháng thể kháng nhân (ANA) và các xét nghiệm về viêm gan. Bệnh nhân có thể bị giảm vitamin D, kẽm, đồng do mất qua nước tiểu.

3. Sinh thiết thận

Cách phân loại và các biểu hiện trình bày trong bảng 5- 10. Các mẫu sinh thiết cần được khám xét kỹ bằng kính hiển vi thường, bằng nhuộm miễn dịch huỳnh quang và bằng kính hiển vi điện tử. Thường có chỉ định sinh thiết ở người lớn bị HCTH không rõ nguyên nhân; HCTH do thoái hóa dạng bột và trong bệnh đái tháo đường thường không cần sinh thiết, vì protein niệu cao tới mức HCTH trong các bệnh này chứng tỏ tổn thương cầu thận không hồi phục. Còn lại, thường phải sinh thiết dù là nhiều khi có nhiều ý kiến. Đôi khi có thể phát hiện được các trường hợp không ngờ tới, ví dụ tổn thương bệnh thận màng do lupus ban đỏ mà không có các biểu hiện khác trong máu. Các biến chứng của sinh thiết có thể gặp là chảy máu nặng, có thể tới mức hạ huyết áp (1%), hoặc chảy máu nặng phải phẫu thuật (0,1%) hay tử vong (0,01%).

Bảng 5- 10. Phân loại và các biểu hiện bệnh cầu thận: HCTH

Hội chứng	Nguyên nhân	Mô bệnh học	Bệnh sinh
Bệnh tổn thương tối thiểu (thận nhiễm mỡ)	Kèm theo dị ứng, bệnh Hodgkin, dùng thuốc chống viêm không steroid	KHV thường [1] : bình thường ± tăng sinh gian mạch) MDHQ[2] : không có globulin miễn dịch HVĐT : dính các tế bào có chân	Không rõ
Xơ hoá cầu thận từng ổ hoặc từng phần	Có lạm dụng heroin, nhiễm HIV, bệnh thận hồi lưu, béo phì	KHV thường: xơ hoá từng ổ hoặc từng đoạn MDHQ: có IgM và C3 tại các đoạn bị xơ hoá HVĐT: dính các tế bào có chân	Không rõ
Bệnh thận màng	Kèm với u lympho không Hodgkin, carcinoma (tiêu hoá, thận, phế quản, tuyến giáp), muối vàng penicillamin, lupus ban đỏ	KHV thường: màng đáy dày lên và có gai MDHQ : hạt chứa C3 và IgG dọc quai mao mạch HVĐT: lắng đọng dày dưới liên bào	Hình thành các phức hợp miễn dịch tại chỗ
Bệnh lý cầu thận tăng sinh màng	Typ I thường có kèm theo nhiễm khuẩn hô hấp trên	KHV thường: tăng sinh tế bào gian mạch và chất nền, đứt quãng màng đáy. MDHQ: lắng đọng C3, C1q, C4, dạng hạt cùng IgG, IgM HVĐT: lắng đọng dày đặc dưới nội mạc	Không rõ
	Typ II	KHV thường : giống typ I MDHQ: chỉ thấy có C3 HVĐT : dày màng đáy	

Ghi chú: KHV thường: kính hiển vi thường; MDHQ: miễn dịch huỳnh quang; HVĐT: hiển vi điện tử.

Xử trí hội chứng thận hư

A. Mất protein

Thường hạn chế vừa phải lượng protein đưa vào (0,5- 0,6 g/kg/ngày) vì thường thấy chức năng thận giảm ở một số thể bệnh khi ăn nhiều protein. Tuy nhiên, cần bù đủ lượng protein mất qua nước tiểu hàng ngày để tránh cân bằng âm. Khi mất protein > 10g/ngày, thường bị suy dinh dưỡng do thiếu protein.

B. Phù

Hạn chế muối là cách điều trị phù chủ yếu. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân vẫn cần thuốc lợi tiểu như thiazid, Lasix. Cả hai thuốc này đều gắn với protein mạnh. Khi có hạ albumin máu nặng, thuốc đến cầu thận ít, nên cần liều cao. Kết hợp cả hai thuốc này làm tăng tác dụng lợi tiểu, nhất là khi có phù nhiều, tràn dịch màng phổi và cổ trướng.

C. Tăng lipid máu

Thường có tăng cholesterol máu và tăng triglycerid máu. Chế độ ăn ít có giá trị, nhưng thay đổi chế độ ăn và thể dục vẫn được khuyến khích. Có thể dùng các thuốc ức chế men HMG- CoA reductase.

D. Tình trạng tăng đông

Khi hạ albumin máu < 20g/L có thể có tình trạng tăng đông. Những bệnh nhân bị HCTH thường bị mất các chất như kháng thrombin III, protein C, protein S qua nước tiểu và tăng hoạt hóa tiểu cầu. Vì vậy rất dễ có hiện tượng tắc các tĩnh mạch thận và các tĩnh mạch nơi khác do khối đông. Nên dùng thuốc chống đông trong 3- 6 tháng cho những bệnh nhân có biểu hiện tắc mạch do khối đông. Nếu bệnh nhân bị tắc mạch thận hoặc có các khối đông tái phát cần điều trị chống đông suốt đời.

THẬN HƯ TRONG CÁC BỆNH THẬN TIÊN PHÁT

1. BỆNH TỔN THƯƠNG TỐI THIỂU

Bệnh tổn thương tối thiểu hay gặp nhất ở trẻ em, nhưng đôi khi cũng gặp ở người lớn. Ở bệnh nhân > 40 tuổi bị hội chứng thận hư tiên phát, tỷ lệ thể

này là 20- 25%, nam ngang với nữ; nhưng ở nhóm tuổi thấp hơn, nam hay gặp hơn nữ. Bệnh có thể là không rõ nguyên nhân, nhưng cũng hay gặp sau viêm đường hô hấp trên do virus, hoặc trong các bệnh như Hodgkin hoặc các phản ứng dị ứng đặc biệt với các thuốc chống viêm không phải corticoid.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có thể đến với bệnh cảnh HCTH, dễ bị nhiễm khuẩn, nhất là vi khuẩn gram (+), có xu hướng dễ tắc mạch do khối đông, có tăng lipid máu nặng và suy dinh dưỡng do thiếu protein.

B. Dấu hiệu mô bệnh học

Trên kính hiển vi thường (HVT) và miễn dịch huỳnh quang các cầu thận không có thay đổi gì. Chỉ trên kính hiển vi điện tử mới thấy hình ảnh đặc trưng là dính các tế bào có chân. Một nhóm nhỏ bệnh nhân còn có sự tăng sinh các tế bào gian mạch; những người này thường có nhiều hồng cầu niệu hơn và hay có tăng huyết áp hơn, và kém đáp ứng với điều trị.

Điều trị

Dùng prednison 1 mg/kg/ngày. Bệnh đáp ứng rất tốt với điều trị, nhưng có khoảng 10% trong số này trở nên kháng corticoid sau liệu trình 4- 6 tuần. Một số đáng kể bệnh nhân sẽ bị tái phát và cần được điều trị lại bằng corticoid. Những bệnh nhận tái phát nhiều lần hoặc kháng corticoid có thể cần được điều trị bằng cyclophosphamid và chlorambucil để có được kết quả lui bệnh. Biến chứng chủ yếu là do điều trị corticoid kéo dài.

2. BỆNH THẬN MÀNG

Đây là thể gặp chủ yếu ở người lớn bị HCTH tiên phát, và là bệnh miễn dịch qua trung gian tế bào có đặc điểm là lắng đọng phức hợp miễn dịch tại phần dưới liên bào của thành mao mạch cầu thận. Chưa rõ kháng nguyên là chất nào trong bệnh tiên phát. Còn trong bệnh thứ phát, thường có nhiễm khuẩn như viêm gan B và giang mai; bệnh tự miễn dịch như lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm tuyến giáp; carcinoma; một số thuốc như muối vàng, penicillamin và captopril. Bệnh thường xuất hiện sau tuổi 30, đặc biệt là tuổi 50- 60.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có HCTH và có nhiều xu hướng tắc mạch do khối đông hơn các bệnh nhân thận hư khác. Ở bệnh nhân > 50 tuổi, có xu hướng tăng bệnh ác tính kín đáo như: u dạ dày, u đại tràng. Diễn biến bệnh thất thường, có khoảng 50% bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối trong vòng 3- 10 năm. Tiên lượng dè dặt hơn ở những bệnh nhân xơ hóa ống thận và mô kẽ, nam giới, nồng độ creatinin tăng, cao huyết áp, protein niệu cao (> 10 g/ngày).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Qua kính hiển vi thường, thấy các thành mao mạch dày lên, nhưng không thấy hình ảnh viêm hoặc tăng sinh tế bào. Nhuộm bạc cho thấy hình ảnh "gai và u" do phần lồi ra của màng đáy giữa các đám lắng đọng dưới liên bào. Miễn dịch huỳnh quang:IgG và C3 thuần nhất dọc các quai mao mạch. Qua kính hiển vi điện tử thấy hình ảnh đứt đoạn của các đám lắng đọng miễn dịch dày đặc dọc theo bề mặt dưới liên bào màng đáy.

Điều trị

Cách điều trị đang được bàn cãi. Sau khi loại bỏ hoặc điều trị các nguyên nhân khởi bệnh, có thể dùng một liều trình prednison 2 mg/kg/ngày trong 3 tháng. Nếu có suy thận rõ, cần sử dụng các chất độc tế bào khác.

3. XƠ HÓA CẦU THẬN THÀNH Ổ TỪNG ĐOẠN

Thể tổn thương này có thể là tiên phát không rõ nguyên nhân hoặc thứ phát do lạm dụng heroin, nhiễm HIV hoặc bệnh béo phì. Về mặt lâm sàng, bệnh nhân có đủ chứng cứ của HCTH, nhưng còn có nhiều biểu hiện kiểu viêm thận hơn trong bệnh tổn thương tối thiểu hoặc bệnh thận màng. Khoảng 80% bệnh nhân có đái máu đại thể khi đến khám và nhiều người có tăng huyết áp; khoảng 25- 50% bệnh nhân có chức năng thận giảm ở thời điểm chẩn đoán.

Cần sinh thiết thận để chẩn đoán. Qua KHV thường, thấy hình ảnh xơ hóa cầu thận thành ổ hoặc từng đoạn. Người ta cho rằng các tổn thương này xuất hiện trước tiên ở các cầu thận phần cận tủy, sau đó lan lên vùng vỏ nông. Bằng miễn dịch huỳnh quang, thấy có IGM và C3 tại vùng bị xơ hóa.

Qua kính HVDT, thấy hình ảnh dính liền các u tế bào có chân như trong bệnh tổn thương tối thiểu (bảng 5- 10).

Chưa có ý kiến thống nhất trong điều trị ngoài điều trị hỗ trợ như đã nêu trong HCTH. Khi bệnh nhân có HCTH rõ rệt, điều trị bằng prednison 1- 1,5 mg/kg/ngày trong 4 tuần rồi tiếp theo bằng liều 1 mg/kg cách nhật trong 4 tuần tiếp. Khoảng 40% bệnh nhân có đáp ứng tốt. Khi bệnh không đáp ứng với corticoid, cần xem xét việc dùng các thuốc độc tế bào. Dù được điều trị, đa số bệnh nhân cũng sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối sau 5- 10 năm.

BỆNH THẬN HƯ DO CÁC BỆNH HỆ THỐNG

Thoái hóa dạng tinh bột

Đây là bệnh có sự lắng đọng chất dạng tinh bột protein xơ trong khu vực ngoại bào của một hoặc nhiều nơi trong cơ thể. Bệnh có thể nguyên phát hoặc thứ phát sau quá trình viêm, đa u tủy xương, hoặc các bệnh ác tính khác. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, nước tiểu thay đổi ít. Mức độ protein niệu không tương xứng với mức độ lan rộng các tổn thương ở thận. Thận có thể to ra do lắng đọng các chất dạng tinh bột. Về mô bệnh học, các cầu thận chứa đầy các chất lắng đọng hình thái không ổn định và bắt màu đỏ Congo, lưỡng cực màu xanh lá cây.

Ít có biện pháp điều trị. Trong thể thứ phát, bệnh có thể thoái lui nếu nguyên nhân chính được loại bỏ. Theo một nghiên cứu, tiến triển của thoái hóa bột tiên phát đến suy thận giai đoạn cuối là 2- 3 năm. Tỷ lệ sống > 5 năm là < 20%, chủ yếu chết do suy tim và suy thận. Ghép thận là giải pháp duy nhất cho bệnh này.

Bệnh lý thận do đái tháo đường

Bệnh thận ở người đái tháo đường là nguyên nhân phổ biến nhất của suy thận giai đoạn cuối ở Hoa Kỳ (khoảng 4000 trường hợp mỗi năm). Đái tháo đường typ I có 30- 40% nguy cơ bị bệnh thận sau 20 năm, trong khi typ II chỉ có 15- 20% nguy cơ bị bệnh thận sau 20 năm. Các yếu tố nguy cơ gồm: nam giới, người mỹ gốc châu Phi, người Mỹ bản địa.

Nguy cơ chủ yếu là bị HCTH. Bệnh lý võng mạc do đái tháo đường cũng rất phổ biến ở những bệnh nhân này. Cần thường xuyên xét nghiệm sàng lọc phát hiện protein niệu kín đáo bằng định lượng protein niệu 24 giờ hoặc

tỷ lệ albumin/ creatinin trong bãi nước tiểu đầu buổi sáng, vì băng giấy không đủ độ nhạy trong trường hợp này. Bình thường tỷ lệ A/C là < 3,5, nếu vượt quá 10 là bất thường, còn trung gian thì cần phải đánh giá lại. Ở bệnh nhân nguy cơ cao, bệnh thận do đái tháo đường sẽ xuất hiện sau 10- 15 năm đái tháo đường, và sẽ có protein niệu rõ rệt 3- 7 năm tiếp theo. Vì vậy, cần điều trị tích cực trước khi xuất hiện protein niệu tiềm tàng. Khống chế đường máu và cao huyết áp sẽ làm chậm sự tiến triển đến bệnh thận ở người đái đường. Đặc biệt người ta thấy các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng làm chậm tiến triển tới protein niệu rõ rệt ở bệnh nhân đái tháo đường qua một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên 2 năm. Có lẽ do thuốc làm giảm áp lực trong cầu thận và điều trị tăng huyết áp. Một khi đã bị protein niệu rõ, việc điều trị ổn định đường huyết và hạ huyết áp không còn tác dụng nữa.

Tổn thương phổ biến nhất là xơ hóa cầu thận lan tỏa, nhưng hình ảnh xơ hóa cầu thận dạng nốt (các nốt Kimmelstiel-Wilson) mới là đặc trưng cho loại bệnh lý này. Thường kích thước thận tăng do hậu quả của phì đại và tăng sinh tế bào. Ở giai đoạn đầu, bệnh này gây tăng mức lọc cầu thận. Khi bệnh tiến triển đến protein niệu rõ rệt, chức năng cầu thận lại trở về bình thường rồi tiếp tục giảm.

Bệnh nhân đái tháo đường cũng dễ bị các bệnh thận khác như hoại tử nhú, viêm thận kẽ mạn tính, nhiễm toan ống thận typ IV (thể giảm renin và giảm aldosteron máu). Bệnh nhân cũng dễ bị suy thận cấp do dị ứng với thuốc cản quang và thường tiên lượng rất xấu khi phải lọc máu. Khi đó, cần nghĩ đến việc ghép thận.

Bệnh thận ở người nhiễm HIV

Bệnh thận ở người nhiễm HIV có thể biểu hiện dưới dạng HCTH. Đa số là bệnh nhân nam trẻ, da đen, nhiễm HIV do tiêm chích ma túy.

Bệnh thận ở đây là kiểu HCTH có nồng độ bổ thể bình thường với tổn thương xơ hóa cầu thận từng ổ từng đoạn nhưng hay gặp loại tổn thương xẹp cầu thận hơn.

Việc điều trị bệnh sớm bằng zidovudin có thể có lợi. Đôi khi điều trị bằng corticoid liều 1mg/kg/ngày cũng tỏ ra có tác dụng ở các mức độ khác nhau. Dĩ nhiên là cần theo dõi sát các biến chứng do nhiễm khuẩn.

BỆNH THỂ HIỆN CẢ HỘI CHỨNG THẬN HƯ LẪN THẬN VIÊM

Lupus ban đỏ hệ thống

Đây là bệnh tự miễn toàn thân mà tổn thương thận là rất hay gặp; chiếm từ 30- 90% theo các nghiên cứu khác nhau.

Bệnh nhân thường có cả hội chứng thận hư lẫn viêm thận. Cần theo dõi và xét nghiệm nước tiểu thường xuyên cho mọi bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống để phát hiện đái máu và protein niệu. Nếu dương tính, cần chỉ định sinh thiết thận. Kiểu tổn thương thận tùy thuộc vào vị trí lắng đọng phức hợp miễn dịch. Có thể gặp 5 kiểu tổn thương mô bệnh học sau. Typ I: bình thường, typ II: tăng sinh gian mạch; typ III: tăng sinh từng đoạn từng ổ; typ IV: tăng sinh lan tỏa, và typ V: bệnh lý thận màng.

Bệnh nhân có hình ảnh typ I và II không cần điều trị. Sự tiến triển từ thể nhẹ sang thể nặng hơn thường xảy ra do tăng hoạt tính bệnh và các chứng cứ của hư biến chức năng thận (ví dụ tăng creatinin máu, tăng protein niệu). Thường phải sinh thiết nhiều lần để theo dõi sự tiến triển này. Bệnh nhân có tổn thương typ III và IV lan rộng phải được điều trị ức chế miễn dịch mạnh. Chỉ định điều trị trong typ V không thật rõ ràng, nhưng nếu tổn thương tăng sinh nhiều, cũng cần điều trị ức chế miễn dịch mạnh mẽ.

Corticoid vẫn là thuốc điều trị chủ chốt (methylprednisolon 1g TM trong 3 ngày, sau đó uống prednison 60 mg/ngày trong 4- 6 tuần). Tuy nhiên sẽ gặp nhiều tác dụng phụ, và vẫn có thể không ngăn cản được sự tiến triển bệnh tới tổn thương mạn tính. Có thể bổ sung thêm cyclophosphamid nếu bệnh nhân không đáp ứng tốt với corticoid. Các thuốc độc tế bào hình như có thể cải thiện tỷ lệ sống sót lâu dài ở bệnh nhân có tổn thương typ V. Việc theo dõi kết quả xét nghiệm huyết thanh trong điều trị có tác dụng xác định kết quả điều trị, nếu các kết quả trở về bình thường. Các chỉ số theo dõi bao gồm kháng thể ds ADN, C3, C4, CH50 và creatinin máu, cùng với protein niệu và tế bào niệu. Các bệnh nhân phải lọc máu do bệnh thận trong lupus ban đỏ hệ thống có tỷ lệ sống kéo dài hơn các bệnh khác. Khi phải ghép thận ở người bị lupus, bệnh thận không tái phát ở thận ghép.

Viêm cầu thận tăng sinh màng

Thể tiên phát của bệnh này là một hội chứng không rõ nguyên nhân, có thể biểu hiện như HCTH hoặc như viêm thận. Còn thể thứ phát có thể gặp

trong tất cả các bệnh viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch đã tả trên đây. Đa số bệnh nhân đều dưới 30 tuổi. Có ít nhất 2 typ đã được xác định là typ I và typ II.

Bệnh nhân viêm cầu thận tăng sinh màng typ I có tiền sử viêm đường hô hấp trên gần đây trong 1/3 số trường hợp. Điển hình thì bệnh nhân có bệnh cảnh HCTH, nồng độ bổ thể máu thấp. Về mô bệnh học, màng đáy cầu thận bị dày lên vì có lắng đọng phức hợp miễn dịch và tăng sinh tế bào gian mạch giữa màng đáy cầu thận và tế bào nội mạch, tạo nên hình ảnh "đứt đoạn" của thành mao mạch. Qua miễn dịch huỳnh quang thấy IgG, IgM, các đám lắng đọng dạng hạt của C3, C1q và C4 (bảng 5- 10).

Bệnh nhân bị viêm cầu thận tăng sinh màng typ II thường đến viện với bệnh cảnh viêm thận và ít gặp hơn typ I. Hình ảnh vi thể qua kính hiển vi thường giống typ I. Nhưng về mặt huyết thanh học, loại này có thêm yếu tố viêm thận C3, là một IgG lưu hành. Dưới kính hiển vi điện tử, thấy hình ảnh đặc trưng của lắng đọng dày đặc các chất đồng đều và thay thế một phần màng đáy cầu thận.

Ý kiến về điều trị bệnh này cũng chưa đồng nhất, bao gồm corticoid (chưa có liều chuẩn cho người lớn) và các thuốc ức chế tiểu cầu (aspirin 500- 975 mg/ngày cộng với dipyridamol 225 mg/ngày). Lý do sử dụng các thuốc kháng tiểu cầu là có hiện tượng tăng tiêu thụ tiểu cầu trong thể bệnh này và có thể vì thế mà làm tăng tổn thương cầu thận. Đa số bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối trong vòng 10 năm. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm typ II, suy thận sớm, cao huyết áp, HCTH dai dẳng. Cả hai typ này đều tái phát sau khi ghép thận.

CÁC BỆNH ỐNG THẬN- TỔ CHỨC KẼ

Bệnh ống thận- tổ chức kẽ có thể là cấp hoặc mạn tính. Thể cấp thường phối hợp với các độc tố và thiếu máu mô. Phù kẽ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính trong mô kẽ và hoại tử tế bào ống thận có thể gặp (xem phần suy thận cấp và bảng 5- 11). Thể mạn tính có thể là giai đoạn tiếp sau của thể cấp, nhưng cũng có thể không có liên quan rõ rệt với các nguyên nhân cấp tính. Xơ mô kẽ và teo ống thận thường gặp với nhiều bạch cầu đơn nhân. Thể mạn tính được mô tả sau đây.

Bảng 22- 11. Các nguyên nhân của viêm thận ống thận mô kẽ cấp tính.

Phản ứng thuốc

Các kháng sinh

Nhóm beta lactam: methicillin, penicillin, ampicillin, cephalosporin

Ciprofloxacin, erythromycin, sulfonamid, tetracyclin, vancomycin, trimethoprim - sulfamethoxazol, ethambutol, rifampin.

Các thuốc chống viêm không steroid

Các thuốc lợi niệu: thiazid, furosemid

Các thuốc khác: allopurinol, cimetidin, phenytoin.

Nhiễm khuẩn toàn thân

Vi khuẩn: liên cầu, trực khuẩn bạch hầu, Legionella.

Virus: Epstein- Barr.

Các loại khác: mycoplasma, *Rickettsia rickettsii*, leptospira,icterohaemorrhagie ,toxoplasma

Vô căn: viêm thận ống thận - mô kẽ- viêm màng mạch nho.

CÁC BỆNH ỐNG THẬN - MÔ KẼ MẠN TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thận kích thước bé và co nhỏ
- Giảm khả năng cô đặc nước tiểu
- Nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu
- Tăng kali máu
- Giảm mức lọc cầu thận

Nhận định chung

Có bốn nguyên nhân chính gây tình trạng bệnh này. Các nguyên nhân khác là: đa u tủy xương và bệnh gout được mô tả ở phần bệnh đa hệ thống có ảnh hưởng thận ở mức độ khác nhau.

A. Bệnh tiết niệu có tắc

Nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh ống thận- mô kẽ mạn tính là tắc đường tiết niệu kéo dài. Khi tắc một phần, sẽ thấy lưu lượng nước tiểu khi quá nhiều (do mất nhạy cảm với vasopressin) khi quá ít (do giảm mức lọc cầu thận). Tăng nitơ máu và tăng huyết áp (do hậu quả của sản xuất quá

nhiều renin- angiotensin) rất phổ biến. Nguyên nhân chính là sỏi đường tiết niệu; bệnh tuyến tiền liệt ở nam giới lớn tuổi; ung thư cổ tử cung ở nữ giới, u đại tràng, u bàng quang; xâm lấn khoang sau phúc mạc trong các bệnh u và bệnh xơ hóa khác.

Cần khám kỹ lưỡng ổ bụng, trực tràng, đường sinh dục- tiết niệu. Xét nghiệm nước tiểu có thể thấy hồng cầu niệu, bạch cầu niệu, vi khuẩn niệu nhưng thường nhẹ. Siêu âm ổ bụng có thể phát hiện được khối tổn thương, nơi tắc, thận ứ nước, nhưng cần chụp UIV để khẳng định chẩn đoán.

B. Luồng trào ngược bàng quang- niệu quản

Bệnh thận do luồng trào ngược chủ yếu là bệnh lý ở trẻ em, xảy ra khi nước tiểu đi ngược từ bàng quang lên thận khi đi tiểu. Đây là nguyên nhân phổ biến thứ hai của bệnh ống thận- mô kẽ mạn tính. Cơ chế chủ yếu là cơ thắt bàng quang- niệu quản không đủ khả năng đóng kín. Nước tiểu có thể thoát vào trong mô kẽ làm xuất hiện đáp ứng viêm, rồi xơ hóa. Viêm ở đây có thể do vi khuẩn, nhưng cũng có thể do các thành phần trong nước tiểu.

Bệnh nhân thường là vị thành niên hoặc thanh niên đến khám do cao huyết áp, suy thận, và có tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu lúc còn nhỏ tuổi. Thường có tổn thương dạng xơ hóa cầu thận thành ổ, gây ra protein niệu rõ rệt, một hiện tượng rất ít khi gặp trong các bệnh ống thận. Siêu âm thận hoặc chụp hệ tiết niệu bơm thuốc cản quang đường tĩnh mạch thấy hình ảnh sẹo thận và thận ứ nước. Dù đại đa số tổn thương xảy ra trước 5 tuổi, hư biến chức năng thận tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối sẽ vẫn tiếp tục trong những năm về sau.

C. Các thuốc giảm đau

Bệnh thận do thuốc giảm đau hay gặp nhất ở người lạm dụng thuốc này với lượng lớn. Các thuốc hay gây bệnh nhất là các chất chuyển hóa của phenacetin như acetaminophen, paracetamol, aspirin, các thuốc kháng viêm không phải corticoid. Cần một lượng 1g/ngày trong 3 năm để có thể gây nên bệnh thận loại này; thường là phụ nữ hay lạm dụng thuốc giảm đau để điều trị đau đầu mạn tính, đau cơ, đau viêm khớp. Một điều rất quan trọng cần cảnh báo là rất nhiều người coi thường tác hại của thuốc giảm đau.

Viêm ống thận- mô kẽ và hoại tử nhú là điểm đặc trưng mô bệnh học. Nồng độ thuốc giảm đau tại nhú thận và vùng tủy trong cao hơn vùng vỏ đến 10 lần. Acetaminophen được chuyển hóa ngay tại các nhú thận theo con đường prostaglandin hydroperoxidase để tạo thành các chất trung gian hoạt

tính và sẽ gắn đồng hóa trị với các phân tử của tế bào kẽ gây hoại tử nhú. Aspirin và các thuốc chống viêm không phải corticoid khác làm trầm trọng thêm các tổn thương do làm giảm luồng máu đến vùng tủy thận (do ức chế tổng hợp prostaglandin) và giảm nồng độ glutathion là chất giúp cho việc khử độc.

Bệnh nhân thường có đái máu, protein niệu nhẹ, đa niệu (do tổn thương ống thận), thiếu máu (do chảy máu đường tiêu hóa) và đái mủ vô khuẩn. Do hoại tử nhú, có thể thấy từng đám bong của tổ chức nhú trong nước tiểu. Chụp UIV có thể phát hiện được hiện tượng bong nhú, do chất cản quang sẽ lấp đầy vùng bị bong tạo ra hình ảnh "bóng vòng" ở vùng đỉnh nhú.

D. Kim loại nặng

Tiếp xúc với kim loại nặng trong môi trường như chì, cadmium hiện nay ít gặp ở Hoa Kỳ. Phơi nhiễm với chì kéo dài có thể bị bệnh ống thận- mô kẽ. Những người có nhiều nguy cơ là người làm việc tiếp xúc với các chất này như thợ hàn nguội, hoặc những người uống rượu cất bằng hệ thống tỏa nhiệt của động cơ ôtô. Chì lấp đầy cầu thận và sẽ được vận chuyển qua vùng ống lượn gần và tích lũy tại đó làm tổn thương mô tế bào. Các tiểu động mạch cũng xơ hóa và sẹo vùng vỏ thận cũng làm tổn thương thận. Tổn thương ống lượn gần dẫn tới giảm đào thải acid uric làm tăng acid uric máu, gây ra triệu chứng bệnh gout do chì. Bệnh nhân thường bị cao huyết áp. Chẩn đoán dựa vào thử nghiệm EDTA. Sau khi uống 1g EDTA, đo lượng chì thải ra trong vòng 24 giờ vượt quá 600 mg chứng tỏ có phơi nhiễm quá mức với chì.

Phơi nhiễm nghề nghiệp với cadmium cũng gây tổn thương ống lượn gần. Có thể thấy tăng calci niệu và sỏi thận. Thủy ngân và bismuth cũng là các kim loại nặng khác có thể gây bệnh ống thận- mô kẽ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đa niệu hay gặp do ống lượn mất khả năng cô đặc, có thể dẫn đến mất nước ở một số người. Khi mức lọc cầu thận suy giảm nặng, sẽ gặp biểu hiện của hội chứng urê máu cao.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bệnh nhân có tăng kali máu do ống lượn xa trở nên kháng với aldosteron.

Nhiễm toan ống thận tăng clo máu là nét đặc trưng của bệnh này do ba lý do:

1. Giảm sản xuất amoniac.

2. Mất khả năng toan hóa ống lượn xa

3. Mất bicarbonat từ ống lượn gần.

Xét nghiệm nước tiểu không đặc hiệu, ngược với viêm thận mô kẽ cấp tính. Protein niệu thường < 2g/ngày (do ống lượn gần giảm khả năng tái hấp thu protein tự do được lọc ra). Có thể thấy một số tế bào và trụ sáp to.

Điều trị

Điều trị phụ thuộc trước tiên vào việc phát hiện được các nguyên nhân gây tổn thương thận. Mức độ xơ hóa tổ chức kẽ cho phép tiên lượng khả năng hồi phục của chức năng thận. Một khi đã có biểu hiện mất nhu mô (thận co nhỏ), không có cách gì ngăn được tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Khi đó chỉ còn cách là điều trị nội khoa bảo tồn : hạn chế kali và phospho, cung cấp natri, calci, bicarbonat.

Nếu thận ứ nước, cần tiến hành ngay các thủ thuật làm giảm tắc, vì tắc càng kéo dài, mô thận càng chóng tổn thương, đặc biệt là các cầu thận vùng xa vì vùng này rất dễ bị tổn thương không hồi phục. Khi thận đã bị sẹo hóa, không còn cách gì, cả ngoại khoa lẫn kháng sinh chống nhiễm khuẩn, có thể ngăn được suy thận tiến triển đến giai đoạn cuối.

Những bệnh nhân ngộ độc chì cần tiếp tục được điều trị bằng EDTA, nếu chưa có biểu hiện tổn thương thận không hồi phục (sẹo xơ, thận co nhỏ). Tiếp tục tránh tiếp xúc với độc chất.

Những bệnh nhân bị bệnh thận do lạm dụng thuốc giảm đau cần phải ngừng thuốc. Nếu xơ mô kẽ chưa nặng, bệnh có thể ổn định hoặc cải thiện. Uống nhiều nước khi dùng thuốc cũng giảm bớt nguy cơ bị bệnh.

BỆNH NANG THẬN

Các nang (kén) thận là những hốc mà bề mặt có liên bào phủ và chứa đầy dịch cùng chất nửa rắn, xuất phát chủ yếu từ tổ chức ống thận. Ở những người > 50 tuổi, thường gặp một hoặc nhiều nang đơn, trong 50% trường hợp, ít khi có triệu chứng và không có ý nghĩa gì trên lâm sàng. Ngược lại, bệnh nang nhiều bộ phận thường có nhiều nang rải rác khắp vùng vỏ và tủy cả hai thận, và có thể gây suy thận giai đoạn cuối (bảng 5- 12).

Bảng 5- 12. Đặc điểm lâm sàng bệnh nang thận

	Nang thận đơn thuần	Nang thận mắc phải	Bệnh thận đa nang di truyền trội trên NST	Tuỷ thận xốp	Nang tuỷ thận
Tính phổ biến	Hay gặp	Ở bệnh nhân lọc máu	1 : 1000	1: 5000	Hiếm
Tính di truyền	Không	Không	Di truyền trội trên NST thường	Không	Di truyền trội trên NST thường
Tuổi khởi phát	Không	Không	20 - 40	40 - 60	Người lớn
Kích thước thận	Bình thường	Nhỏ	To	Bình thường	Nhỏ
Vị trí nang	Vỏ và tuỷ	Vỏ và tuỷ	Vỏ và tủy	Ống góp	Vùng nối vỏ-tuỷ thận
Đái máu	Thỉnh thoảng	Thỉnh thoảng	Thường gặp	Hiếm	Hiếm
Tăng huyết áp	Không	Có hoặc không	Thường gặp	Không	Không
Biến chứng	Không	Adeno-carcinoma trong nang	Nhiễm khuẩn tiết niệu, sỏi thận, phình mạch não (10-15%), nang gan (40-60%)	Sỏi thận, nhiễm khuẩn tiết niệu	Đái nhiều mất muối
Suy thận	Không bao giờ	Hay gặp	Rất hay gặp	Không bao giờ	Hay gặp

NANG ĐƠN ĐỘC HAY ĐƠN THUẦN

Nang đơn thuần chiếm khoảng 65- 70% các khối u thận. Thường nằm ở vùng vỏ ngoài, chứa dịch giống chất siêu lọc của huyết tương. Đại đa số được phát hiện tình cờ khi siêu âm. Thường thì không có triệu chứng nhưng đôi khi có thể nhiễm khuẩn nang.

Điều cơ bản ở đây là phải chẩn đoán phân biệt với u ác tính, áp xe hoặc bệnh thận đa nang. Siêu âm và chụp cắt lớp là cần thiết để đánh giá các nang này. Khi một nang có đủ 3 tiêu chuẩn siêu âm sau đây thì mới được coi là lành tính:

(1) trống âm; (2) khối u ranh giới rõ và thành nhẵn; (3) có tăng âm

thành sau (chứng tỏ dẫn truyền qua nang dễ dàng). Các nang phức tạp thường có thành dày, vôi hóa, có thành phần chắc, hình ảnh siêu âm hỗn hợp. Trên hình ảnh chụp cắt lớp, nang đơn thuần phải có thành mỏng và nhẵn, ranh giới rõ, không có hình ảnh tăng sáng nhưng kém đậm hơn phần nhu mô. Có thể chụp động mạch để đánh giá khối u trước mổ. Carcinoma tế bào thận thường tăng hệ mạch (80%), giảm hệ mạch (15%) hoặc vô mạch (5%).

Nếu các đặc điểm nang đủ tiêu chuẩn lành tính, cần khám kiểm tra định kỳ. Nếu không đủ tiêu chuẩn nang lành tính, cần mổ thăm dò.

BỆNH THẬN ĐA NANG DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

Đây là bệnh di truyền hay gặp nhất ở Hoa Kỳ, với tỷ lệ 1/400- 1/1000. Một nửa số bệnh nhân bị bệnh này sẽ bị suy thận giai đoạn cuối ở tuổi 60. Bệnh có mức độ nặng khác nhau, nhưng chiếm đến 10% số người phải lọc máu ở Hoa Kỳ. Có ít nhất 2 gen gây bệnh đó là gen *ADPKD1* nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 16 và *ADPKD2*.

Biểu hiện lâm sàng

Đa số bệnh nhân đến khám vì đau bụng, đau mạng sườn và đái máu vi thể hoặc đại thể. Thường có tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu và sỏi thận, 75% có tiền sử bệnh này trong gia đình, trên 50% bệnh nhân bị cao huyết áp và có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Bệnh nhân thường có thận to và sờ được khi khám lâm sàng. Thực tế, bệnh nhân có tăng huyết áp và khối u vùng bụng làm gợi ý đến bệnh này. Có đến 40- 50% người đồng thời có nang ở gan. Ngoài ra, còn có thể thấy nang ở tụy, ở lách. Nước tiểu có hồng cầu niệu và protein niệu nhẹ. Siêu âm thận khẳng định chẩn đoán: thường thấy từ 5 nang trở lên nằm rải rác trong nhu mô (vỏ và tuỷ) mỗi thận. Nếu siêu âm nghi ngờ, chụp cắt lớp là cần thiết vì có độ nhạy cao.

Biến chứng và điều trị

A. Đau

Đau bụng và mạng sườn là do nhiễm khuẩn, chảy máu trong nang hoặc do sỏi thận. Điều trị thông thường bằng các thuốc giảm đau và nghỉ ngơi tại giường. Nếu đau mạn tính, có thể cần phải chọc hút để giảm áp lực trong nang.

B. Đái máu

Đái máu đại thể thường là do vỡ một nang vào trong bể thận, nhưng cũng có thể do sỏi thận hoặc nhiễm khuẩn. Thường hết sau 7 ngày nằm nghỉ và uống nhiều nước. Nếu đái máu tái phát, cần nghĩ đến u ác, nhất là ở bệnh nhân > 50 tuổi.

C. Nhiễm khuẩn thận

Nếu bệnh nhân có đau mạng sườn, sốt, tăng bạch cầu, cần nghĩ đến nhiễm khuẩn nang. Cấy máu có thể dương tính, nhưng xét nghiệm nước tiểu có thể bình thường vì nang không thông với đường tiết niệu. Chụp cắt lớp có thể là cần thiết, vì khi nhiễm khuẩn thành nang sẽ dầy lên. Nhiễm khuẩn nang thường khó điều trị. Cần dùng các kháng sinh có thể vào được trong nang như ciprofloxacin, cotrimoxazol hoặc chloramphenicol. Thường là phải dùng đường tiêm trong 2 tuần, sau đó uống trong thời gian dài.

D. Sỏi thận

Đến 20% bệnh nhân có sỏi thận, chủ yếu là sỏi calci oxalat; cần uống nhiều nước (2- 3 L/ ngày).

E. Tăng huyết áp

Có đến 50% bệnh nhân có tăng huyết áp khi đến khám lần đầu. Số còn lại cũng sẽ xuất hiện tăng huyết áp trong quá trình diễn biến bệnh. Hình như thiếu máu tổ chức nang làm tăng hoạt tính hệ renin- angiotensin, và giảm áp nang có thể làm hạ huyết áp tạm thời. Cần điều trị tích cực cao huyết áp nhằm kéo dài thời gian dẫn tới suy thận giai đoạn cuối (cần dùng lợi niệu một cách thận trọng vì chưa rõ tác động sinh nang của chúng).

F. Phình động mạch não

Khoảng 10- 15% bệnh nhân này có phình động mạch não ở vòng Willis. Không có chỉ định chụp mạch hoặc chụp cắt lớp sàng lọc, trừ khi bệnh nhân có tiền sử gia đình có người phình động mạch, hoặc sắp phẫu thuật một bệnh gì đó mà có nhiều nguy cơ tăng huyết áp.

G. Các biến chứng khác

Sa van hai lá chiếm 25%, phình động mạch chủ, dị dạng van động mạch chủ. Ngoài ra, những bệnh nhân này dễ bị túi thừa đại tràng.

Tiên lượng

Không có biện pháp nội khoa nào có khả năng ngăn chặn tiến triển tới suy thận, dù điều trị tăng huyết áp và chế độ ăn ít protein làm bệnh chậm tiến triển. Các yếu tố nguy cơ là phát hiện khi còn trẻ, huyết áp cao, nam giới, đái máu, protein niệu tăng dần.

TỦY THẬN XỐP

Đây là một bệnh tương đối phổ biến, lành tính, ít khi phát hiện trước tuổi 40- 50, dù đã có từ khi sinh. Thận có phần tủy, phần giữa ống góp và nhú thận rộng ra và không đều, các nang vùng tủy thận lan tỏa tạo hình ảnh "pho mát Thụy Sỹ" ở vùng này.

Các biểu hiện lâm sàng

Thận xốp vùng tủy thường gây đái máu vi hoặc đại thể, nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát hoặc sỏi thận. Hay gặp vôi hóa thận và giảm khả năng cô đặc nước tiểu, nhiễm toan ống thận xa typ I ít gặp hơn. Chẩn đoán dựa vào chụp UIV thấy hình sọc trong phần tủy thận do tích lũy chất cản quang trong các ống góp bị giãn.

Điều trị

Chưa có biện pháp điều trị. Uống nhiều nước (2L/ngày) để tránh tạo sỏi, nếu có tăng calci niệu, nên dùng lợi niệu thiazid. Nên kiềm hóa nước tiểu nếu có nhiễm toan ống thận.

Tiên lượng

Thường thì chức năng thận vẫn duy trì bình thường, trừ khi bị nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc sỏi thận.

BỆNH NANG THẬN TỦY - NHƯỢC NĂNG CẦU THẬN TUỔI THANH THIẾU NIÊN

Bệnh hiếm gặp, nhưng hầu như tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Thể trẻ em, gọi là nhược năng cầu thận, là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Thể ở người lớn, gọi là bệnh nang thận tủy, là bệnh

di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Cả hai thể đều thể hiện bằng nhiều nang nằm ở phần nối vỏ- tủy và trong phần tủy. Vỏ thận trở nên xơ hóa và khi bệnh tiến triển, có viêm mô kẽ và xơ hóa cầu thận.

Biểu hiện lâm sàng

Cả hai thể đều có đa niệu, xanh nhợt, ngủ gà. Về sau có tăng huyết áp. Thể trẻ em gây chậm tăng trưởng và suy thận trước tuổi 20. Bệnh nhân thường mất nhiều muối nên cần nhiều muối và nhiều nước. Siêu âm và CTscan cho thấy hình ảnh thận bé, sẹo hóa. Đôi khi phải mổ sinh thiết thận để lấy được phần tổ chức có bệnh.

Điều trị và tiên lượng

Không có biện pháp nội khoa nào ngăn được tiến triển đến suy thận. Thường cần cung cấp nhiều muối và dịch để bù vào lượng mất đi.

CÁC BỆNH ĐA HỆ THỐNG CÓ TỔN THƯƠNG THẬN

Ngoài những bệnh đã mô tả ở phần trên là lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường, viêm mạch máu như bệnh u hạt lan tỏa Wegener và hội chứng Goodpasture, trong phần này sẽ mô tả thêm một số bệnh.

BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

Đây là một bệnh ác tính của các tương bào (chương 12 tập I), có tổn thương thận trong 1/4 số trường hợp. "Thận u tủy" là biểu hiện của protein Bence- Jones (globulin miễn dịch chuỗi nhẹ) trong nước tiểu làm nhiễm độc thận, vì tác động trực tiếp cả lên ống thận và gây tắc ống thận do lắng đọng. Tổn thương sớm gây nên hội chứng Fanconi (nhiễm toan ống lượn gần typ II). Vì là chuỗi nhẹ, nên protein Bence- Jones không phát hiện được bằng băng giấy, một loại xét nghiệm chỉ để phát hiện albumin niệu. Sự lắng đọng các chuỗi nhẹ cũng có thể gây thoái hóa thận dạng bột và gây nên hội chứng thận hư trên lâm sàng, và sau đó là cao huyết áp và suy thận. Tăng calci máu và acid uric máu hay gặp. Rối loạn chức năng thận còn do thâm nhiễm tương bào vào nhu mô thận và hội chứng tăng độ nhớt máu làm giảm luồng máu đến nuôi thận.

Cần điều trị bệnh nhân bị đa u tủy xương có protein Bence Jones niệu bằng melphalan và prednison. Tránh làm tăng calci máu và uống nhiều nước đề phòng rối loạn chức năng thận nặng lên.

BỆNH HỒNG CẦU HÌNH LIỀM

Tổn thương thận trong bệnh này là do giảm nồng độ oxy và tăng nồng độ thẩm thấu máu ở vùng tủy thận. Hiện tượng ứ đọng và sung huyết ở thận sẽ gây xuất huyết, viêm mô kẽ và nhồi máu nhú thận. Trên lâm sàng thường có đái máu. Tổn thương mao mạch thận cũng làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu. Tình trạng đẳng niệu (nồng độ thẩm thấu niệu bằng nồng độ thẩm thấu máu) rất phổ biến, nên bệnh nhân thường bị mất nước. Bệnh thận do hồng cầu liềm hiếm gặp, nhưng chắc chắn tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Biểu hiện chính trên lâm sàng là protein niệu

BỆNH LAO

Biểu hiện cổ điển của lao thận là mủ niệu vô khuẩn, và thường có hồng cầu niệu vi thể. Khi bệnh lao nặng, cấy nước tiểu có thể có trực khuẩn lao mọc. Có thể thoát chất hoại tử ở khối tổn thương lao và tạo thành hang ở thận. Điều trị khỏi lao sẽ làm lành tổn thương ở thận.

BỆNH GOUT VÀ THẬN

Thận là cơ quan chủ yếu đào thải acid uric. Tùy thuộc pH niệu và nồng độ acid uric niệu, có thể xuất hiện lắng đọng acid uric ở ống thận, tổ chức kẽ hoặc trong đường tiết niệu. Nước tiểu càng kiềm thì càng dễ gây lắng đọng muối urat trong mô kẽ, còn toan ống thận và đường tiết niệu lại càng gây lắng đọng các tinh thể acid uric tại các bộ phận này.

Thường gặp có 3 loại rối loạn:

(1) Sỏi thận do acid uric; (2) bệnh thận cấp do acid uric; (3) bệnh thận mạn do urat. Rối loạn chức năng thận gây sỏi acid uric xuất phát từ bệnh thận tắc nghẽn. Bệnh thận cấp do acid uric có biểu hiện giống như viêm ống thận- mô kẽ cấp tính do tác dụng độc trực tiếp của các tinh thể acid uric. Bệnh thận mạn là do lắng đọng các tinh thể urat trong mô kẽ có môi trường kiềm rồi dẫn đến xơ hóa và teo mô.

Điều trị giữa các đợt cấp của bệnh gout bao gồm tránh thức ăn và thuốc gây tăng uric máu, uống nhiều nước, và dùng các thuốc hạ acid máu. Đây là bệnh vừa tăng sản xuất acid uric, vừa giảm đào thải chúng. Bệnh nhân có nước tiểu tăng độ toan sẽ giải thích cho sự lắng đọng các tinh thể acid uric tương đối ít hòa tan.

Niệu học 6

BS.Joseph C. Presti, BS. Marshall L. Stoller, BS. Peter R. Carroll, FACS
BS. Nguyễn Hải Yến, BS. Lê Bích Thủy

ĐÁNH GIÁ VỀ NIỆU HỌC

BỆNH SỬ

Các biểu hiện toàn thân

Sốt khi kết hợp với các triệu chứng khác của nhiễm trùng đường tiết niệu sẽ giúp cho việc xác định vị trí nhiễm trùng. Ở nữ giới, sốt cao thường xuất hiện trong bệnh viêm thận- bể thận cấp tính. Trong viêm bàng quang không biến chứng thì sốt không phải là biểu hiện đặc thù. Ở nam giới, một nhiễm trùng đường niệu có sốt là ngụ ý muốn nói tới viêm thận- bể thận cấp tính, viêm tuyến tiền liệt cấp tính, hoặc viêm mào tinh hoàn cấp tính. Sốt cũng có thể gặp kết hợp với các biểu hiện ác tính của thận, bàng quang, hoặc tinh hoàn.

Sút cân và tình trạng mệt mỏi cũng có thể kết hợp với khối u, hoặc các tình trạng bệnh đi kèm theo với suy thận mạn tính.

Đau

Đau ở đường tiết niệu sinh dục thường là biểu hiện của tình trạng căng một tạng rỗng (tắc nghẽn niệu quản, ứ nước tiểu) hoặc căng phần bao của một cơ quan (viêm tuyến tiền liệt cấp, viêm thận- bể thận cấp). Đau có thể khu trú tại chỗ hoặc đau lan tỏa. Đau trong bệnh ác tính thường là một biểu hiện muộn và là biểu hiện chỉ điểm của tình trạng quá phát.

A. Đau thận

Đau có nguồn gốc từ thận thường khu trú ở góc xương sườn- đốt sống cùng bên. Đau có thể lan xuống rốn và có thể liên quan đến tinh hoàn cùng bên ở nam giới hoặc môi âm vật ở nữ giới. Trong nhiễm trùng, đau luôn ở

mức hằng định điển hình, trái lại trong tắc nghẽn, đau có thể dao động. Nôn và buồn nôn có thể là do kích thích phản xạ của hạch đám rối dương. Bệnh nhân có bệnh ở trong màng bụng sẽ phải nằm bất động để tránh đau, trong khi đó bệnh nhân có bệnh thận sẽ phải cử động để cố gắng tìm một tư thế thoải mái hơn.

B. Đau niệu quản

Đau niệu quản thường là cấp tính và do tắc nghẽn. Sự căng lên đi cùng với tăng nhu động và co thắt cơ trơn của niệu quản có thể dẫn đến hai kiểu đau khác nhau. Căng có thể gây đau âm ỉ hằng định, trong khi đó các cơn co thắt sẽ gây ra cơn đau quặn. Vị trí tắc nghẽn thường được dự đoán bởi vị trí đau. Tắc nghẽn niệu quản trên có thể gây đau lan đến bìu ở nam giới và môi âm vật ở nữ giới. Nghẽn tắc ở giữa niệu quản có thể gây đau ở một phần tư dưới và do đó có thể bị nhầm với viêm ruột thừa khi tắc nghẽn niệu quản bên phải hoặc nhầm với viêm túi thừa khi tắc nghẽn niệu quản ở bên trái. Tắc niệu quản dưới có thể gây viêm lỗ niệu quản và do đó đi kèm với các triệu chứng dễ bị kích thích bàng quang.

C. Đau bàng quang

Ứ nước tiểu cấp tính gây khó chịu ghê gớm khu vực trên xương mu. Ứ nước tiểu mạn tính thường không đau dù bàng quang bị căng nhiều. Đau trên xương mu mà không liên quan đến hoạt động tiểu tiện thì ít khi có căn nguyên từ bàng quang. Đau do viêm bàng quang cấp tính thường có liên quan đến niệu đạo xa và đau xuất hiện khi tiểu tiện.

D. Đau tuyến tiền liệt

Đau tuyến tiền liệt thường đi kèm với viêm và khu trú ở đáy chậu. Đau lan tới cột sống vùng thắt lưng cùng, ống bẹn và chi dưới. Vì vị trí của tuyến gần cổ bàng quang nên các quá trình viêm của tuyến tiền liệt gây ra các khó chịu kích thích bài tiết.

E. Đau dương vật

Đau mà dương vật nhẽo là thứ phát sau các quá trình viêm gây ra bởi các bệnh lây truyền qua đường tình dục hoặc nghẹt qui đầu, một tình trạng của nam giới không được cắt bao qui đầu trong đó bao qui đầu bị co mắc lại ở phía sau dương vật qui đầu dẫn đến sung huyết và sưng đau qui đầu. Đau khi dương vật cương có thể là do bệnh Peyronie (đám xơ của lớp vỏ trắng, gây cong đau khi dương vật cương) hoặc do chứng cương đau dương vật (dương vật cương đau kéo dài).

F. Đau tinh hoàn

Các tình trạng cấp tính chẳng hạn như chấn thương, xoắn tinh hoàn hoặc xoắn một trong các phần phụ của nó hoặc viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn gây đau cấp trong bìu và lan ra háng cùng bên. Đau mạn tính còn có thể kéo dài trong nhiều tháng sau khi điều trị thành công viêm mào tinh hoàn cấp. Đau mạn tính do thủy tinh mạc hoặc giãn tĩnh mạch thừng tinh gây tức nặng không lan toả. Các bệnh của thận, các bệnh của các cấu trúc sau màng bụng, hoặc các bệnh của ống bẹn cũng có thể gây đau liên quan đến tinh hoàn.

Đái máu

Đái máu đại thể ở người lớn cần được xem xét như là một dấu hiệu ác tính cho tới chừng nào chưa tìm được nguyên nhân khác.

Đặc tính của đái máu có thể đưa ra một đầu mối về vị trí nguồn gốc của đái máu. **Đái máu đầu bãi**, là sự hiện diện của máu khi mới bắt đầu dòng nước tiểu và sẽ hết đi trong dòng, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở niệu đạo trước (dương vật). **Đái máu cuối bãi**, là sự hiện diện của máu ở cuối dòng nước tiểu, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở cổ bàng quang hoặc niệu đạo tuyến tiền liệt. **Đái máu toàn bãi**, là sự hiện diện của máu trong suốt dòng nước tiểu, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở bàng quang hoặc đường tiết niệu trên.

Các triệu chứng kết hợp đưa ra các đầu mối về nguyên nhân gây bệnh. Khi đái máu kết hợp với cơn đau quặn thận cần hướng đến bệnh cảnh của sỏi niệu quản, nhưng sự di chuyển của các cục máu do khối u đang chảy máu cũng có bệnh cảnh giống như vậy. Các triệu chứng kích thích bài tiết ở một phụ nữ trẻ tuổi cũng có thể hướng đến nhiễm trùng cấp tính do vi khuẩn và thường kết hợp với viêm bàng quang xuất huyết, song bệnh cảnh giống như thế khi xuất hiện ở phụ nữ nhiều tuổi hơn hoặc ở bất kỳ nam giới nào lại nảy sinh ra các mối bận tâm về khối u tân sinh. Trong bất kỳ tình huống nào, nếu nuôi cấy âm tính hoặc các triệu chứng kéo dài sau điều trị, phải có sự đánh giá kỹ hơn nữa. Khi không có các triệu chứng nào khác, đái máu đại thể có thể chỉ điểm nhiều hơn về khối u, nhưng cũng phải phân biệt với sỏi, các bệnh lý thận- tiểu cầu, và bệnh thận đa nang.

Các triệu chứng kích thích bài tiết

Tiểu tiện cấp bách là sự mong muốn đi tiểu đột ngột, gặp trong các bệnh viêm chẳng hạn như viêm bàng quang hoặc trong các bệnh thần kinh tăng phản xạ như rối loạn bàng quang thần kinh do thương tổn thần kinh

vận động trên chẳng hạn. **Tiểu tiện khó** (tiểu tiện đau) thường kết hợp với viêm. Đau điển hình ở đầu dương vật ở nam giới và niệu đạo ở nữ giới. **Tiểu tiện thường xuyên** (đái rắt) là tăng số lần tiểu tiện trong cả ngày. **Tiểu tiện đêm** là tiểu tiện thường xuyên vào ban đêm. Bình thường, người lớn đi tiểu 5 đến 6 lần trong ngày và hầu hết một lần vào ban đêm. Tăng số lần tiểu tiện có thể là do tăng cung lượng nước tiểu hoặc do dung tích bàng quang chức năng giảm. Đái tháo đường, đái tháo nhạt, tiêu hóa dịch quá nhiều, và các chất bài niệu (bao gồm cả cà phê và rượu) là một vài nguyên nhân làm tăng cung lượng nước tiểu. Dung tích bàng quang chức năng giảm có thể do tắc nghẽn đầu ra của bàng quang (tăng dung tích cặn dẫn đến dung tích chức năng thấp hơn), do các rối loạn bàng quang do thần kinh (tình trạng co cứng và giảm độ giãn), do chèn ép bàng quang từ bên ngoài (u xơ tử cung, xơ hóa do tia xạ, các khối u chậu hông), hoặc các yếu tố tâm lý (lo lắng).

Các triệu chứng tắc nghẽn bài tiết

Tiểu tiện ngập ngừng là sự trì trệ khi mới bắt đầu đi tiểu do tăng thời gian cần thiết để bàng quang có được áp lực cao đủ vượt quá áp lực của niệu đạo bị tắc nghẽn. **Giảm áp lực dòng nước tiểu** do sức cản cao mà bàng quang phải đương đầu và thường kết hợp với giảm khẩu kính của dòng. **Tiểu tiện ngắt quãng** và **nước tiểu chảy nhỏ giọt sau tiểu tiện** là sự ngắt quãng của dòng nước tiểu và sự giải phóng không kiểm soát được một vài giọt nước tiểu cuối. Các triệu chứng tắc nghẽn hay gặp do tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo, hoặc các rối loạn bàng quang do thần kinh. Carcinoma tuyến tiền liệt hoặc niệu đạo và dị vật là các nguyên nhân khác.

Mất chủ động tiểu tiện

Mất chủ động tiểu tiện là sự mất tự chủ tiểu tiện một cách không cố ý (đái dầm). Bệnh sử cho phép phân loại cận nhóm của một trong số bốn thể mất chủ động. Phân biệt như thế là cần thiết, bởi vì việc nghiên cứu điều trị cho từng thể là khác nhau. Với **mất chủ động hoàn toàn**, bệnh nhân mất chủ động tiểu tiện tất cả các lần và ở tất cả các tư thế. **Mất chủ động do stress** là mất chủ động tiểu tiện kết hợp với các hoạt động làm tăng áp lực trong bụng (ho, hắt hơi, nâng đồ vật, luyện tập). Mất tiểu tiện không kiểm soát mà đi trước bởi một mong muốn mãnh liệt bài tiết được biết đến như là **mất chủ động tiểu tiện do thúc bách**. Ứ nước tiểu mạn tính có thể dẫn đến **mất chủ động tiểu tiện do sự tràn ra của dòng nước tiểu**.

Các triệu chứng khác

Tinh dịch có máu

Là sự hiện diện của máu khi phóng tinh, do viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm túi tinh. Máu ở phần đầu của sự phóng tinh gợi nghĩ tới vấn đề ở tuyến tiền liệt, trái lại tinh dịch có máu ở phần cuối ngụ ý tới nguồn gốc từ túi tinh. Việc nghiên cứu bệnh sẽ bao gồm xét nghiệm nước tiểu, khám trực tràng bằng ngón tay cùng với bóp tuyến tiền liệt và đánh giá dưới kính hiển vi các chất tiết của tuyến tiền liệt được bóp ra. Các thủ thuật gây chảy máu hơn chẳng hạn như soi bàng quang sẽ danh cho bệnh nhân đái máu hoặc siêu âm qua trực tràng có sinh thiết tuyến tiền liệt dành cho người bệnh có bất thường khi thăm khám trực tràng. Tinh dịch có máu dai dẳng cũng cần làm các thử nghiệm tương tự. Trong trường hợp chỉ tinh dịch có máu mà xét nghiệm nước tiểu bình thường và thăm khám trực tràng thấy bình thường thì nguy cơ ác tính là thấp.

Khí niệu

Là sự có mặt của khí trong khi tiểu tiện, thứ phát sau một lỗ rò giữa bàng quang và dạ dày- ruột. Viêm túi thừa là nguyên nhân hay gặp nhất, theo sau đó là carcinoma ruột, bệnh Crohn, và viêm ruột do tia xạ. Người bệnh kể bệnh thấy các bóng khí hoặc về vấn đề đặc biệt nào đó khi đi tiểu.

Chất tiết niệu đạo

Là triệu chứng hay gặp nhất của các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Khó tiểu tiện và ngứa niệu đạo là các biểu hiện thường đi kèm với chất tiết niệu đạo. Khi chất tiết niệu đạo là máu, đặc biệt nếu ở người nhiều tuổi, sẽ hướng đến carcinoma niệu đạo.

Nước tiểu đục có thể thứ phát sau nhiễm trùng đường tiết niệu, song khi không có nhiễm trùng, nó có thể là kết quả của pH nước tiểu kiềm. Các tình trạng như thế dẫn đến sự kết tủa tinh thể phosphat. Đái ra dưỡng chấp, là sự hiện diện của bạch huyết trong nước tiểu, do lỗ rò giữa đường tiết niệu và hệ mạch bạch huyết. Bệnh giun chỉ, bệnh lao, và các khối u sau màng bụng là một số nguyên nhân của triệu chứng ít gặp này.

KHÁM THỰC THỂ

Khám toàn thân

Xanh xao do thiếu máu và suy mòn có thể gặp trong bệnh ác tính. Chứng vú to của đàn ông xuất hiện trong carcinoma tinh hoàn hoặc là một biến chứng của liệu pháp hormon trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Tăng huyết áp có thể là hậu quả của bệnh mạch máu thận hoặc ung thư tuyến thượng thận.

Khám bộ phận

A. Thận

Bởi vì bên phải có gan, nên thận phải thấp hơn so với thận trái. Cực dưới của thận phải có thể sờ thấy được ở những bệnh nhân gầy, nhưng thận trái thường không sờ thấy được, trừ khi nó phì đại bất thường. Để sờ được thận thì một tay đặt ở phía sau tại góc sườn cột sống để đẩy thận ra phía trước, trong khi đó bàn tay kia đặt ở phía trước dưới bờ sườn. Khi người bệnh hít thở vào, có thể sờ thấy thận giữa hai tay.

Nghe ở vùng 1/4 trên bụng ở người cao huyết áp có thể thấy tiếng thổi tâm thu nếu có hẹp động mạch thận hoặc dị dạng động mạch; tuy nhiên, tiếng thổi động mạch hoặc tiếng rung tim được truyền đi có thể có các biểu hiện tương tự.

Với người bệnh có đau rõ phải làm test tăng cảm giác của mặt da bằng cách châm nhẹ kim vào da. Phải làm test tăng cảm giác bởi vì tăng cảm giác da có thể thứ phát sau một kích thích rễ thần kinh và viêm rễ thần kinh hơn là triệu chứng của căn nguyên xuất phát từ thận.

B. Bàng quang

Bàng quang của người trưởng thành bình thường không sờ thấy được trừ khi nó chứa ít nhất là 150 ml nước tiểu. Để chẩn đoán bàng quang căng thì gõ tốt hơn là sờ. Khi bàng quang đầy, sẽ tăng vùng đục trên bàng quang, và nếu đại tràng chứa đầy khí ở phía trước bàng quang thì gõ sẽ chuyển thành tiếng vang.

Thăm khám bằng hai tay dưới gây tê là có ích trong việc đánh giá các bệnh nhân có nghi ngờ bị u bàng quang. Ở nam giới, bàng quang được sờ thấy giữa thành bụng và trực tràng, trong khi đó ở nữ giới nó được sờ thấy giữa thành bụng và âm đạo. Đây là phương pháp có giá trị nhất trong việc đánh giá sự di động của bàng quang và giúp cho phẫu thuật cắt bỏ.

C. Dương vật

Phải lộn bao qui đầu ở nam giới không cắt bao qui đầu để cho phép nhìn thấy được lỗ niệu đạo và qui đầu. Vị trí của lỗ niệu đạo, sự hiện diện của chất tiết niệu đạo, biểu hiện viêm, khối u dương vật, và các thương tổn da đều phải được xem xét. Trong **hẹp bao qui đầu**, bao qui đầu không thể co lại được lên trên qui đầu. Trong **nghẹt qui đầu**, bao qui đầu được co sang bên trái ở phía sau qui đầu gây đau do ứ căng và phù nề qui đầu. Nếu như không được lưu ý đến, điều này có thể dẫn đến hiện tượng thiếu máu cục bộ. Các bất thường bẩm sinh của vị trí lỗ niệu đạo được gọi là **tật lỗ niệu đạo thấp** khi lỗ tiểu nằm ở mặt bụng của dương vật, bìu, hoặc đáy chậu; còn tật lỗ niệu đạo mở trên là khi lỗ tiểu nằm ở mặt mu của dương vật. Chất tiết niệu đạo màu vàng đậm gặp trong viêm niệu đạo do lậu cầu, trái lại nó có màu trắng hoặc hơi trong thường gặp trong viêm niệu đạo không do lậu cầu. Khi sờ dương vật phải sờ thân dương vật mu để tìm các mảng trong bệnh Peyronie và phải sờ mặt bụng để tìm các khối u niệu đạo.

D. Bìu và các thành phần của nó

Tham chiếu hay gặp nhất đối với nhà niệu học liên quan đến bìu là để đánh giá về một khối. Điều quan trọng là phải xác định xem thương tổn vẫn còn ở trong tinh hoàn hay đã đến mào tinh hoàn hoặc các cấu trúc thừng tinh. Tinh hoàn sờ thấy giữa các đầu ngón tay của cả hai bàn tay. Kích thước của tinh hoàn bình thường là 6 x 4 cm và có mật độ dai như cao su. Mào tinh hoàn ở phía sau ngoài so với tinh hoàn và khác nhau về mức độ kết dính của nó với tinh hoàn. Các khối phát sinh bên trong tinh hoàn thường là ác tính; các khối phát sinh từ mào tinh và các cấu trúc thừng tinh thường là lành tính. Phương pháp chiếu sáng qua mô sẽ phân biệt được các thương tổn dạng đặc và dạng nang.

Bệnh sử và khám thực thể có thể đưa ra được chẩn đoán trong phần lớn các trường hợp. Các khối u của tinh hoàn thường là các tổn thương đặc không đau, chắc ở bên trong tổ chức của tinh hoàn. Các thương tổn này không thể chiếu sáng được qua mô.

Viêm mào tinh hoàn cấp tính là quá trình nhiễm trùng cấp tính kết hợp với phì đại mào tinh hoàn gây đau. Sốt và các triệu chứng kích thích bài tiết thường hay gặp. Trong các tình trạng quá phát, nhiễm trùng có thể lan đến tinh hoàn, làm cho rất khó phân biệt giữa viêm mào tinh và tinh hoàn mà phải dựa vào thăm khám thực thể. Toàn bộ các thành phần của bìu có thể đau khi sờ, nhưng để người bệnh ở tư thế nằm và khám bìu trên khớp mu thì có thể bệnh nhân đỡ đau (dấu hiệu Prehn).

Thủy tinh mạc là sự tập trung dịch giữa hai lớp của bao tinh mạc. Chẩn đoán dễ dàng nhờ phương pháp chiếu sáng qua mô. Đánh giá tinh hoàn là cần thiết, bởi vì có 10% các khối u tinh hoàn có thể có thủy tinh mạc đi kèm.

Giãn tĩnh mạc thừng tinh là sự ứ căng của các tĩnh mạch tinh bên trong ở phía trên tinh hoàn. Điều này thường xảy ra ở bên trái bởi vì tĩnh mạch tinh bên trái đổ vào tĩnh mạch thận trái, trong khi đó tĩnh mạch tinh bên phải đổ vào tĩnh mạch chủ dưới. Để người bệnh ở tư thế nằm ngửa, tĩnh mạch thừng tinh giãn sẽ giảm kích thước hoặc biến mất. Khởi phát đột ngột của giãn tĩnh mạch thừng tinh bên phải sẽ gợi ý tới một vấn đề ác tính phía sau màng bụng gây tắc tĩnh mạch tinh bên phải. Giãn tĩnh mạch thừng tinh bên trái thường hướng đến sự tắc nghẽn của tĩnh mạch thận bên trái như trong carcinoma tế bào của thận.

Xoắn tinh hoàn gặp điển hình ở nhóm tuổi từ 10 đến 20 với các biểu hiện đau và sưng bên trong tinh hoàn với khởi phát đột ngột. Thăm khám cho thấy bên tinh hoàn đau có thể "nằm cao" hơn so với tinh hoàn bên kia. Khởi phát cấp tính, không có các dấu hiệu bài tiết, và sự phân bố của độ tuổi khác biệt có thể giúp cho việc phân biệt nó với viêm mào tinh hoàn.

Xoắn các phần phụ của tinh hoàn hoặc viêm mào tinh hoàn có thể không phân biệt được với xoắn tinh hoàn và ở nhóm tuổi tương tự như trong xoắn tinh hoàn. Đôi khi có thể sờ thấy được một khối nhỏ ở cực trên của tinh hoàn hoặc mào tinh hoàn mà có thể nhận thấy rõ khi da bị kéo căng trên nó và da có thể xuất hiện màu xanh (dấu hiệu chấm xanh).

E. Khám trực tràng ở nam giới

Nhìn chung trong các bệnh hậu môn (rò, hột cơm, carcinoma, trĩ) thì việc khám trực tràng phải được tiến hành đầu tiên. Đưa ngón tay vào hậu mô có thể ước tính được trương lực cơ và có thể gây ra phản xạ hành hang. Vì cơ thắt hậu môn và tiết niệu đều cùng chung một sự phân bố thần kinh nên có thể nhận thấy các đầu mối đối với các rối loạn do thần kinh. Tiếp theo là khám toàn bộ tuyến tiền liệt, chú ý trực tiếp đến kích thước và mật độ. Tuyến tiền liệt bình thường có kích thước xấp xỉ 4 x 4cm và có trọng lượng 25g. Mật độ bình thường giống như mật độ của mô ngón cái khi đưa ngón cái đối diện với các ngón nhỏ. Tuyến tiền liệt phì đại mà có mật độ dai như cao su gặp trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Mật độ cứng chắc gặp trong carcinoma, nhưng cũng gặp trong viêm mạn tính. Phần còn lại của khám trực tràng lúc này là khám để loại trừ bệnh trực tràng nguyên phát.

F. Khám chậu hông ở nữ giới

Khám eo trên của chậu hông sẽ bao gồm việc nhìn để xem có các biến đổi teo, loét, chất tiết, và hột cơm không. Lỗ niệu đạo cũng cần phải quan sát để tìm xem có các núm và sờ xem có các khối u và túi thừa hay không. Khám bàng quang, tử cung, và phần phụ bằng hai tay sẽ được thực hiện với hai ngón tay ở âm đạo và một bàn tay ở bụng, và chú ý tới các khối bất thường.

XÉT NGHIỆM NƯỚC TIỂU

Lấy mẫu nước tiểu

Ở nam giới, một mẫu nước tiểu hoàn toàn nhiễm bệnh được lấy theo các ước số riêng biệt. Một kế hoạch như thế có thể cho phép xác định được vị trí của bệnh. Lấy 5- 10ml nước tiểu đầu tiên để đại diện cho phần niệu đạo; một mẫu giữa dòng sẽ phản ánh các tình trạng bệnh ở bàng quang và đường tiết niệu trên. Khi cần thiết, phải bóp tuyến tiền liệt và thu các mẫu chất tiết được ép ra. Nếu như không thu được dịch, phải lấy 2- 3ml nước tiểu để phản ánh bệnh tuyến tiền liệt (xem cả phần đái máu).

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước

A. Độ pH

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước không có vai trò gì trong việc sàng lọc các bệnh đường tiết niệu ở những người trưởng thành không có triệu chứng ngoại trừ phụ nữ mang thai. pH nước tiểu (trong phạm vi từ 5- 9) có thể hữu ích trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh tiết niệu. Nước tiểu kiềm trên một bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu sẽ hướng đến sự hiện diện của một vi khuẩn phân tách urê và hay gặp nhất là *Proteur mirabilis*, tuy nhiên một số chủng klebsiella, pseudomonas, providencia, và tụ cầu cũng có thể tạo ra urease. Nếu nước tiểu acid ở bệnh nhân bị sỏi tiết niệu sẽ hướng đến sỏi acid uric hoặc sỏi cystin. Nước tiểu acid nhưng pH không nhỏ hơn 5,5 dù nhiễm toan chuyển hóa thì cần hướng đến nhiễm toan ống lượn xa.

B. Protein

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước sử dụng xanh bromphenol có thể phát hiện được protein khi nồng độ của nó vượt quá 10mg/dl. Nó cho phép xác

định albumin và không nhạy với chuỗi nhẹ các globulin miễn dịch (các protein Bence Jones). Kết quả dương tính giả gặp ở nước tiểu có chứa nhiều bạch cầu hoặc các tế bào biểu mô (xem phần protein niệu ở chương 5).

C. Urobilinogen và bilirubin

Urobilinogen được hình thành từ quá trình dị hóa bilirubin tiếp hợp ở ruột nhờ vi khuẩn và phần lớn được thanh thải qua gan. Bình thường, chỉ có 1- 4mg urobilinogen được bài tiết trong nước tiểu mỗi ngày. Các quá trình tan máu hoặc bệnh của tế bào gan có thể dẫn đến tăng nồng độ urobilinogen trong nước tiểu, trong khi đó tắc nghẽn mật hoàn toàn hoặc các kháng sinh phổ rộng mà làm biến đổi vi khuẩn chí của vi khuẩn đường ruột lại có thể dẫn đến không có urobilinogen trong nước tiểu. Bilirubin không kết hợp, không lọc qua được cầu thận, trong khi đó chỉ có 1% bilirubin tiếp hợp được lọc qua. Bình thường, khi sử dụng que đo mực nước để xét nghiệm nước tiểu không phát hiện thấy bilirubin, bởi vì chỉ khi nồng độ bilirubin lớn hơn 0,4mg/dl mới có thể phát hiện được. Các bệnh có biểu hiện tăng bilirubin tiếp hợp trong huyết thanh sẽ dẫn đến tăng bilirubin trong nước tiểu. Acid ascorbic có thể gây ra các kết quả âm tính giả, trong khi phenazopyridin có thể gây ra các kết quả dương tính giả.

D. Glucose và các thể ceton

Bình thường chỉ có lượng nhỏ glucose được bài tiết vào nước tiểu, và những lượng này ở dưới mức nhậy đối với que đo mực nước. Nếu kết quả dương tính thì cần phải đánh giá bệnh đái tháo đường. Test này đặc hiệu với glucose và không phản ứng chéo với bất kỳ loại đường nào khác. Acid ascorbic và tăng các thể ceton có thể làm cho kết quả âm tính giả.

Bình thường, ceton không thấy trong nước tiểu, nhưng trong các tình trạng sau luyện tập, đói, và mang thai có thể làm tăng ceton trong nước tiểu. Đái tháo đường thường có biểu hiện tăng ceton nước tiểu trước khi tăng ceton trong huyết thanh. Các kết quả dương tính giả xảy ra khi mất nước hoặc khi có mặt của các chất chuyển hóa levodopa, mesna (natri, mercaptoethanesulfonat), và các hợp chất khác có chứa sulfhydryl.

E. Các nitrit

Bình thường, nước tiểu không có các nitrit. Nhiều vi khuẩn Gram (-) có thể khử nitrat thành nitrit, và do đó nitrit là một chất chỉ điểm của vi khuẩn. Tuy nhiên, độ nhạy thấp của test đòi hỏi phải có sự rõ ràng. Số lượng vi khuẩn phải hiện diện ở mức đủ (10^5 vi khuẩn/ ml), các nitrat phải có trong

nước tiểu, và vi khuẩn phải tiếp xúc với nước tiểu trong thời gian đủ dài (thường là 4 giờ). Do đó, mẫu bài tiết đầu tiên vào buổi sáng là thích hợp nhất. Các kết quả âm tính giả có thể do các vi khuẩn không khử nitrat, tiểu tiện thường xuyên, nước tiểu pha loãng hoặc nước tiểu acid (pH < 6,0) và có sự hiện diện của urobilinogen. Các kết quả dương tính giả thường thứ phát đối với các mẫu bị nhiễm khuẩn, do đó vi khuẩn thực sự có trong mẫu nhưng lại không có ở đường tiết niệu.

F. Esterase của bạch cầu

Esterase của bạch cầu là một enzym do bạch cầu sinh ra. Que đo mực nước tiểu phát hiện ra các bạch cầu trong nước tiểu và do đó có tính chất gợi ý nhưng không có giá trị chẩn đoán vi khuẩn. Các test dương tính giả có thể do nhiễm khuẩn mẫu. Các test âm tính giả có thể do tỷ trọng cao, glucose niệu, hoặc nước tiểu có urobilinogen, và các thuốc, bao gồm rifampin, phenazopyridin, và acid ascorbic.

G. Máu

Que đo mực nước tiểu áp dụng đối với máu trong nước tiểu sẽ xác định được hồng cầu nguyên vẹn, hemoglobin tự do, và myoglobin. Các kết quả dương tính giả ở phụ nữ có thể xảy ra do mẫu bị nhiễm với máu kinh nguyệt. Nước tiểu cô đặc cũng có thể gây ra kết quả dương tính giả, bởi vì bình thường người bệnh bài tiết 1000 hồng cầu/ 1ml nước tiểu. Luyện tập mạnh và các vitamin hoặc thức ăn có nồng độ chất oxy hóa cao cũng có thể cho kết quả dương tính giả. Nồng độ acid ascorbic cao có thể tạo kết quả dương tính giả.

Phân tích nước tiểu dưới kính hiển vi

A. Bạch cầu

Sự có mặt của trên 5 bạch cầu trên một trường sáng mạnh được xem là có mủ- niệu đáng kể. Bạch cầu trong nước tiểu cho thấy có thương tổn đường niệu mà có thể do hoặc không do nhiễm trùng. Các nguyên nhân mủ- niệu khác bao gồm sỏi, hẹp, u tân sinh, bệnh lý thận- tiểu cầu, hoặc viêm bàng quang kẽ. Số lượng bạch cầu sẽ biến thiên do tình trạng mất nước, phương pháp lấy mẫu, và mức độ tổn đường niệu.

B. Hồng cầu

Sự có mặt của trên 5 hồng cầu trong một vi trường tăng sáng được xem là có ý nghĩa và phải làm nghiên cứu thăm dò thêm nữa (xem phần đánh giá

đái máu ở dưới). Sự hiện diện của hồng cầu đôi khi đưa ra một đầu mối về nguồn gốc của chúng trong đường tiết niệu. Các tế bào loạn hình (hình dạng không đồng đều) có sự phân bố hemoglobin và tương bào không đồng đều thường chỉ ra một bệnh lý cầu thận. Hồng cầu tròn có sự phân bổ hemoglobin đồng đều, hướng đến bệnh ở lớp biểu mô lót của đường tiết niệu. Tất cả bệnh nhân bị đái máu đòi hỏi phải có các nghiên cứu chẩn đoán hơn nữa (xem ở dưới); hình thái học mặc dù có ích song nó không đủ chính xác để cho phép rút ra các kết luận chẩn đoán xác định.

C. Tế bào biểu mô

Sự có mặt của các tế bào biểu mô lát trong mẫu nước tiểu cho thấy có sự nhiễm bẩn và do đó cần phải lấy một mẫu nhắc lại. Các tế bào tiểu mô chuyển tiếp đôi khi thấy trong mẫu nước tiểu bình thường, song nếu chúng hiện diện với số lượng lớn hoặc thành các cụm thì thường gợi ý tới khả năng của u tân sinh. Nghiên cứu thăm dò tế bào học có thể là cần thiết để khẳng định dấu hiệu này.

D. Vi khuẩn và nấm men

Sự có mặt của các vi khuẩn trong một mẫu không bị nhiễm bẩn là ngụ ý tới nhiễm trùng. Để khẳng định cần phải nuôi cấy. Sự hiện diện của một vài vi khuẩn trong một trường sáng mạnh thường liên quan với một số lượng nuôi cấy là 10^5 vi khuẩn/ 1ml. Nhuộm Gram có thể hỗ trợ thêm cho việc xác định đặc trưng của vi khuẩn. *Candida albicans* là nấm men hay gặp nhất trong nước tiểu và được quan sát thấy điển hình dưới dạng các cụm và sự tạo chồi đặc trưng của chúng.

E. Các trụ niệu

Các trụ niệu được hình thành ở các ống xa và các ống dẫn chung như là một kết quả của sự kết tủa mucoprotein Tamn- Horsfall. Chúng ngưng tập gần các bờ của lá men và được phát hiện tốt nhất trong một mẫu tươi quan sát dưới trường sáng nhẹ. Nếu nước tiểu không có các tế bào, thì có các trụ trong mờ. Các trụ có hồng cầu chỉ điểm bệnh viêm thận tiểu cầu hoặc bệnh viêm mạch. Các trụ bạch cầu hướng đến bệnh viêm thận- bể thận. Các trụ biểu mô với số lượng nhỏ là bình thường, nhưng với số lượng lớn thì chúng gợi ý đến bệnh bên trong thận. Các trụ hạt là do thoái hóa các trụ tế bào khác và cũng hướng đến bệnh trong thận.

F. Các tinh thể

Acid uric, oxalat, và các tinh thể cystin thường hay bị kết tủa trong nước tiểu, trái lại các tinh thể phosphat hay gặp ở nước tiểu kiềm. Sự có mặt của

acid uric, phosphat, và các tinh thể oxalat có thể gặp ở người bình thường cũng như ở những người có sỏi. Các tinh thể cystin với hình dạng đặc trưng là vòng benzen, chỉ gặp ở người bệnh bị cystin niệu, và do đó chúng có giá trị về mặt bệnh học.

ĐÁNH GIÁ ĐÁI MÁU

Nếu đái máu đại thể xuất hiện, sự mô tả về thời điểm (đầu, cuối, toàn bộ) có thể đưa ra đầu mối về vị trí bị bệnh. Các triệu chứng kết hợp (ví dụ, cơn đau quặn thận, các triệu chứng kích thích bài tiết, các triệu chứng toàn thân) phải được thăm khám. Thuốc uống và các vấn đề nội khoa kết hợp cũng có thể cung cấp các đầu mối chẩn đoán. Phải thăm dò tiền sử dùng thuốc: các thuốc chống đông, lạm dụng thuốc giảm đau (hoại tử nhú), cyclophosphamid (viêm bàng quang do hóa chất), các thuốc kháng sinh (viêm thận kẽ); tiền sử bệnh tật như đái tháo đường, hoặc bệnh hồng cầu liềm (hoại tử nhú), có tiền sử bệnh sỏi, hoặc bệnh ác tính. Sự hiện diện đái máu ở bệnh nhân đang điều trị các thuốc kháng đông phải được đánh giá đầy đủ bao gồm cả hình ảnh đường tiết niệu trên, soi bàng quang và tế bào học nước tiểu.

Thăm khám thực thể phải chú trọng đến các dấu hiệu của bệnh toàn thân (sốt, ban, bệnh lý hạch, các khối ở bụng hoặc chặn hông) cũng như các dấu hiệu của bệnh thận nội khoa (tăng huyết áp, quá tải thể tích). Đánh giá niệu học có thể chứng minh được sự hiện diện của bệnh tiền liệt tuyến, khối u ở mạn sườn, hoặc bệnh niệu đạo.

Các xét nghiệm labô ban đầu bao gồm xét nghiệm nước tiểu và cấy nước tiểu. Protein niệu và các trụ niệu hướng đến nguồn gốc bệnh ở thận. Các triệu chứng kích thích bài tiết, vi khuẩn niệu, và kết quả cấy nước tiểu dương tính ở nữ giới hướng đến nhiễm trùng đường tiết niệu, nhưng việc phân tích nước tiểu tiếp theo sau điều trị là quan trọng để đảm bảo không còn đái máu nữa.

Việc đánh giá kỹ hơn nữa phải bao gồm tế bào học nước tiểu, hình ảnh đường tiết niệu trên, và soi bàng quang. Tế bào học hỗ trợ đặc biệt cho chẩn đoán khối u tân sinh ở bàng quang, và nên lấy ba mẫu bài tiết làm tăng tối đa độ nhạy. Hình ảnh đường tiết niệu trên (thường là một phim chụp X quang đường niệu tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch) có thể xác định được các khối u tân sinh của thận hoặc niệu quản cũng như xác nhận các tình trạng lành tính chẳng hạn như sỏi tiết niệu, bệnh lý đường niệu tắc nghẽn, hoại tử nhú, thận xốp tủy, hoặc bệnh thận đa nang. Vai trò của siêu âm trong

đánh giá đường tiết niệu đối với đái máu vẫn chưa rõ ràng. Trong khi siêu âm có thể cung cấp thông tin đầy đủ đối với thận, thì độ nhạy của nó trong việc phát hiện bệnh niệu quản có thể lại thấp hơn. Soi bàng quang có thể đánh giá các khối u bàng quang hoặc niệu đạo, phì đại lành tính tuyến tiền liệt, và viêm bàng quang do tia xạ hoặc hóa chất. Với đái máu đại thể, soi bàng quang là lý tưởng khi bệnh nhân đang chảy máu và cho phép định khu tốt hơn (ví dụ định vị trí một bên của các đường tiết niệu trên, bàng quang, hoặc niệu đạo).

Ở bệnh nhân bị đái máu đại thể hoặc vi thể, trong 10% các trường hợp có thể xác định được một nguồn bệnh ở đường tiết niệu trên (thận và niệu quản). Đối với các nguồn ở đường tiết niệu trên thì sỏi chiếm khoảng 40%, bệnh thận nội khoa (bệnh thận xốp tủy, viêm thận- bể thận, hoại tử nhú) chiếm khoảng 20%, carcinoma tế bào thận 10% và carcinoma tế bào chuyển tiếp của niệu đạo hoặc bể thận là 5%. Đái máu vi thể ở nam giới hay gặp nhất là do tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Ở bệnh nhân có các xét nghiệm âm tính, phải làm các xét nghiệm nhắc lại để tránh bỏ sót một biểu hiện ác tính; tuy nhiên tần suất lý tưởng của các đánh giá như thế chưa được xác định. Tế bào học tiết niệu có thể làm nhắc lại trong 3- 6 tháng, và soi bàng quang cũng như chụp đường tiết niệu trên cần làm nhắc lại sau một năm.

CÁC NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG SINH DỤC TIẾT NIỆU

Các nhiễm trùng đường tiết niệu nằm trong số các bệnh phổ biến nhất gặp trong thực hành nội khoa. Trong các nhiễm trùng cấp tính, thường thấy một tác nhân gây bệnh đơn lẻ, trái lại trong các nhiễm trùng mạn tính hay gặp hai hoặc nhiều hơn tác nhân gây bệnh. Vi khuẩn dạng coli mà hay gặp nhất là *Ecoli* chịu trách nhiệm cho hầu hết các nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng, không ở bệnh viện. Các nhiễm trùng như thế nhậy cảm và đáp ứng nhanh với một loạt các kháng sinh đường uống. Các nhiễm trùng bệnh viện thường là do các tác nhân kháng kháng sinh và có thể cần dùng các kháng sinh ngoài đường tiêu hóa. Các nhiễm trùng ở thận phải được quan tâm đặc biệt bởi vì nếu không được điều trị thỏa đáng, có thể dẫn đến mất chức năng thận. Trước đây, số lượng vi khuẩn > 10^5/ml đã được xem như là tiêu chuẩn đối với nhiễm trùng đường niệu.Tuy nhiên, hiện nay người ta ghi nhận có tới 50% phụ nữ bị các nhiễm trùng có triệu chứng nhưng lại

có các thông số đánh giá thấp hơn. Hơn nữa, sự có mặt của mủ niệu có tương quan không tương xứng với chẩn đoán nhiễm trùng đường tiết niệu và do đó chỉ xét nghiệm nước tiểu thì chưa đủ để chẩn đoán. Về phương diện điều trị, các nhiễm trùng mô mềm (viêm thận- bể thận, viêm tuyến tiền liệt) đòi hỏi phải được điều trị tích cực trong 3- 4 tuần, trong khi đó các nhiễm trùng niêm mạc (viêm bàng quang) có thể chỉ cần điều trị 1- 3 ngày.

Phân loại và sinh bệnh học

Các nhiễm trùng đầu tiên- là các nhiễm trùng lần đầu- ở phụ nữ trẻ tuổi có xu hướng không biến chứng. **Vi khuẩn niệu không giải quyết được** xuất hiện khi đường niệu không được vô trùng trong suốt quá trình điều trị. Điều này có thể do vi khuẩn kháng với điều trị, do các nhiễm trùng hỗn hợp nhiều loại vi khuẩn với tính mẫn cảm khác nhau, không tuân thủ điều trị do thiểu năng thận, hoặc do sự xuất hiện tính kháng thuốc nhanh của một vi khuẩn nhạy cảm ban đầu. **Vi khuẩn niệu dai dẳng** xuất hiện khi đường niệu ban đầu được vô trùng trong quá trình điều trị nhưng do vẫn còn một nguồn nhiễm trùng dai dẳng tiếp xúc với đường niệu. Điều này có thể do sỏi gây nhiễm trùng, do viêm thận bể thận mạn tính hoặc viêm tuyến tiền liệt mạn tính do các lỗ rò bàng quang hoặc bàng quang- âm đạo, bệnh niệu tắc nghẽn, di vật, hoặc túi thừa niệu đạo. **Nhiễm trùng tái phát** xảy ra khi các nhiễm trùng mới có các tác nhân mới xuất hiện sau khi điều trị thành công.

Nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo là thường gặp nhất. Phụ nữ đặc biệt có nguy cơ bị các nhiễm trùng đường niệu vì niệu đạo nữ ngắn và âm đạo trở thành nơi vi khuẩn cư trú. Hoạt động tình dục là một yếu tố thúc đẩy chính ở phụ nữ trẻ tuổi, và việc sử dụng màng ngăn và các kem diệt tinh trùng (biến đổi vi khuẩn chí bình thường của âm đạo) làm tăng thêm nguy cơ viêm bàng quang. Viêm thận- bể thận hay gặp nhất do nhiễm trùng ngược dòng lên niệu quản. **Lan theo đường máu** đến đường niệu là không phổ biến, ngoại trừ bệnh lao và các áp xe vỏ thận. **Lan theo đường bạch huyết** cũng ít gặp. **Lan trực tiếp** từ các cơ quan khác có thể xảy ra, đặc biệt từ các áp xe trong màng bụng, ổ bụng do viêm ruột hoặc viêm chậu hông.

Các yếu tố dễ mắc bệnh

A. Các yếu tố độc vi khuẩn

Trên 90% các nhiễm trùng đầu tiên là do *E.coli*. Trong khi có hơn 150 chủng *Ecoli*, song các nhiễm trùng hay gặp nhất lại do 5 nhóm huyết

thanh gây ra (O_1, O_4, O_6, O_{18}, và O_{75}). Dường như các chủng hay gây nhiễm trùng có mức kết dính vi khuẩn cao hơn qua trung gian của các tua hoặc lông vi khuẩn. Ở đây tồn tại mối quan hệ giữa typ tua và typ nhiễm trùng. Các chủng tua P của *E.coli* kết hợp với viêm thận- bể thận ở các đường niệu bình thường, trái lại các chủng không có tua P kết hợp với viêm thận- bể thận chỉ khi có chảy ngược bàng quang- niệu quản.

B. Các yếu tố dễ mắc bệnh của vật chủ

1. Các yếu tố bàng quang và đường tiết niệu trên

Các cơ chế bảo vệ bên trong bàng quang bao gồm khả năng làm rỗng của bàng quang bằng sự bài tiết làm giảm các số lượng quần thể vi khuẩn; một lớp glycosaminoglycan bảo vệ can thiệp vào sự kết dính vi khuẩn; và các đặc tính kháng vi khuẩn của nước tiểu (nồng độ osmol/ kg nước dung dịch cao và pH nước tiểu). Sự trào ngược bàng quang- niệu quản, giảm dòng máu thận, hoặc bệnh thận có thể làm tăng khả năng mắc bệnh ở đường tiết niệu trên.

2. Các yếu tố đặc hiệu của nữ giới

Về mặt giải phẫu, niệu đạo nữ ngắn làm tăng khả năng ngược dòng vi khuẩn từ lỗ niệu đạo vào bàng quang. Phụ nữ bị các nhiễm trùng đường niệu tái phát có nhiều receptor kết dính ở niêm mạc sinh dục tiết niệu và do đó có nhiều vị trí gắn với các tác nhân gây bệnh hơn. Ở phụ nữ không có hoạt tính của fucosyltransferase trong các chất tiết niêm mạc (những người tiết dịch không cùng nhóm máu) dễ bị các nhiễm trùng đường niệu hơn. Thiếu enzym này sẽ làm thiếu các kháng nguyên nhóm máu A, B và H mà bình thường có thể ngăn chặn một số các receptor kết dính vi khuẩn, do đó khi thiếu chúng sẽ làm cho các receptor này có sẵn nhiều hơn để kết gắn vi khuẩn.

3. Các yếu tố đặc hiệu nam giới

Một tỷ lệ mắc cao hơn của nhiễm trùng đường tiết niệu được quan sát thấy ở nam giới không cắt bao qui đầu so với nam giới đã cắt bao qui đầu. Bề mặt niêm mạc của bao qui đầu có khuynh hướng giúp sự cư trú của vi khuẩn có tua P theo kiểu tương tự như các lỗ của nữ giới. Tiền liệt tuyến ở nam giới bình thường bài tiết kẽm. Kẽm là một tác nhân kháng khuẩn mạnh và do đó ngăn cản nhiễm trùng ngược dòng. Lượng kẽm thấp hơn gặp trong viêm tiền liệt tuyến do vi khuẩn.

Phòng ngừa sự tái nhiễm

Liệu pháp kháng sinh phòng ngừa được đưa ra để phòng ngừa tái phát sau điều trị nhiễm trùng đường niệu.

Phụ nữ có trên 3 lần viêm bàng quang trong một năm được xem là các ứng cử viên phải điều trị dự phòng. Trước khi thiết lập điều trị, phải đánh giá kỹ lưỡng niệu học để loại trừ bất kỳ một bất thường giải phẫu nào (sỏi, trào ngược, rò, ...). Chỉ các thuốc kháng khuẩn được lựa chọn mới có hiệu quả dự phòng. Để điều trị thành công, các thuốc phải loại bỏ vi khuẩn gây bệnh ra khỏi phân hoặc các bể chứa ở các lỗ và không gây kháng thuốc. Lịch trình điều trị nên dùng là một liều đơn khi đi ngủ hoặc tại thời điểm hoạt động tình dục. Ba thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong dự phòng là trimethoprim- sulfamethoxazol (40mg/ 200 mg), nitrofurantoin (100 mg), và cephalexin (250 mg).

VIÊM BÀNG QUANG CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Người bệnh thường không sốt
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm bàng quang cấp là một nhiễm trùng hay gặp nhất của bàng quang do vi khuẩn dạng coli (đặc biệt là *E.coli*) và đôi khi do vi khuẩn Gram (+), cầu khuẩn ruột (enterococci). Viêm bàng quang do adenovirus đôi khi gặp ở trẻ em nhưng ít khi gặp ở người lớn. Đường nhiễm trùng điển hình là nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cảm giác khó chịu phía trên mu và các triệu chứng kích thích bài tiết (tiểu tiện nhiều lần, tiểu tiện gấp, khó tiểu tiện). Phụ nữ có thể có đái máu đại thể và các triệu chứng ở phụ nữ thường xuất hiện sau hoạt động tình dục. Khám thực thể có thể phát hiện đau ở vùng trên xương mu, nhưng thường không rõ ràng. Không có nhiễm độc toàn thân.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu cho thấy có mủ niệu, vi khuẩn niệu và các mức độ đái máu khác nhau. Mức độ mủ niệu và vi khuẩn niệu không nhất thiết tương quan với mức độ nặng của các triệu chứng. Cấy nước tiểu dương tính đối với vi khuẩn gây bệnh, song số lượng quần thể vi khuẩn 10^5/ml là cần thiết cho chẩn đoán.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi có nghi ngờ viêm thận- bể thận, nhiễm trùng tái phát hoặc có các bất thường giải phẫu thì phải tiếp tục chẩn đoán hình ảnh để theo dõi.

Chẩn đoán phân biệt

Ở nữ giới, các quá trình nhiễm trùng chẳng hạn như viêm âm hộ- âm đạo và bệnh viêm chậu hông thường có thể phân biệt được khi khám chậu hông và xét nghiệm nước tiểu. Ở nam giới, viêm niệu đạo và viêm tiền liệt tuyến có thể phân biệt được nhờ thăm khám thực thể (chất tiết niệu đạo hoặc đau tiền liệt tuyến). Viêm bàng quang ít gặp ở nam giới và nếu có thì nó ngụ ý đến một tiến trình bệnh lý chẳng hạn như sỏi gây nhiễm trùng, viêm tuyến tiền liệt, hoặc ứ nước tiểu mạn tính cần phải nghiên cứu chuyên sâu.

Các nguyên nhân không phải do nhiễm trùng có các triệu chứng giống như viêm bàng quang bao gồm xạ trị vùng chậu hông, hóa trị liệu (cyclophosphamid), carcinoma bàng quang, viêm bàng quang kẽ, các rối loạn chức năng bài tiết, và các rối loạn tâm thể.

Điều trị

Viêm bàng quang không biến chứng ở phụ nữ có thể điều trị bằng liệu pháp kháng khuẩn ngắn hạn, bao gồm liệu pháp liều đơn hoặc 1- 3 ngày điều trị. Trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc cephalexin thường có hiệu quả (bảng 6- 1). Bởi viêm bàng quang không biến chứng ít gặp ở nam giới, nên cần làm sáng tỏ bệnh lý nền bằng các nghiên cứu thích hợp. Ngồi ngâm nóng hoặc dùng các thuốc giảm đau tiết niệu (phenazopyridin, 220 mg uống 3 lần/ ngày) có thể làm giảm triệu chứng.

Tiên lượng

Nhiễm trùng có đặc thù là đáp ứng nhanh với điều trị, và khi điều trị thất bại cho thấy có sự kháng lại thuốc đã lựa chọn hoặc có các bất thường giải phẫu mà cần phải nghiên cứu chuyên sâu.

VIÊM THẬN- BỂ THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Đau mạn sườn
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm thận- bể thận cấp là một bệnh nhiễm trùng liên quan đến nhu mô thận và bể thận. Vi khuẩn Gram (-) là các tác nhân hay gặp nhất, bao gồm cả *E.coli*, proteus, klebsiella, enterobacter, và pseudomonas. Vi khuẩn Gram (+) ít gặp nhưng bao gồm cả *Enterococcus faecalis* và *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng). Nhiễm trùng thường ngược dòng từ đường tiết niệu dưới- ngoại trừ tụ cầu vàng thường lan theo đường máu.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng bao gồm sốt, đau mạn sườn, ớn lạnh gây run, và các triệu chứng kích thích bài tiết (đái gấp, đái thường xuyên, đái khó). Nôn, buồn nôn và ỉa chảy không hay gặp. Các dấu hiệu bao gồm sốt và nhịp tim nhanh. Đau ở góc sườn cột sống thường là rõ rệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu toàn phần cho thấy có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Xét nghiệm nước tiểu có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Các trụ bạch cầu có thể có. Cấy nước tiểu cho thấy có sự phát triển mạnh của tác nhân gây bệnh, và cấy máu cũng có thể dương tính.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Trong viêm thận- bể thận có biến chứng, siêu âm thận có thể cho thấy hình ảnh ứ nước thận do sỏi hoặc do nguồn gây tắc nghẽn khác.

Chẩn đoán phân biệt

Phải phân biệt viêm thận- bể thận với một bệnh cấp trong bụng chẳng hạn như viêm ruột thừa, viêm túi mật, viêm tụy, hoặc viêm túi thừa. Trong các bệnh dạ dày ruột, phân tích nước tiểu thường bình thường, tuy nhiên đôi khi viêm ở vùng ruột cận kề (viêm ruột thừa hoặc viêm túi thừa) có thể gây đái máu hoặc mủ niệu. Các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc nồng độ amylase tăng có thể hỗ trợ cho sự phân biệt. Viêm phổi thuỳ dưới có thể phân biệt được nhờ phim chụp X quang ngực bất thường.

Ở nam giới, chẩn đoán phân biệt chủ yếu đối với một nhiễm trùng đường niệu có sốt bao gồm viêm mào tinh hoàn cấp, viêm tuyến tiền liệt cấp, và viêm thận- bể thận cấp. Khám thực thể và định khu đau sẽ cho phép chẩn đoán phân biệt các trường hợp trên.

Các biến chứng

Nhiễm trùng huyết có sốc có thể xảy ra với viêm thận- bể thận cấp. Ở người đái tháo đường, viêm thận- bể thận tràn khí do vi khuẩn sinh hơi có thể đe doạ tính mạng nếu không được điều trị thỏa đáng. Người lớn khỏe mạnh thường hồi phục chức năng thận hoàn toàn, nhưng nếu có bệnh thận cùng tồn tại thì sẹo hoặc viêm thận- bể thận mạn tính có thể diễn ra. Điều trị không thỏa đáng có thể gây hình thành ổ áp xe.

Điều trị

Nhiễm trùng năng hoặc có các yếu tố phức tạp đòi hỏi bệnh nhân phải nhập viện. Cấy máu và cấy nước tiểu phải làm để xác định tác nhân gây bệnh và để xác định độ nhạy kháng khuẩn. Ampicillin đường tĩnh mạch và một thuốc nhóm aminoglycosid là sự lựa chọn ban đầu trước khi có các kết quả kháng sinh đồ (bảng 6- 1). Ở cơ sở ngoại trú, có thể bắt đầu điều trị bằng trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc các quinolon (bảng 6-1). Các kháng sinh được hiệu chỉnh tùy theo độ nhạy vi khuẩn. Sốt có thể kéo dài 72 giờ, nếu điều trị thất bại thì phải chụp X quang hoặc siêu âm để loại trừ các yếu tố phức tạp đòi hỏi phải có sự can thiệp. Khi có ứ nước tiểu có thể dẫn lưu bằng xông và cần phải mở thận dẫn lưu nếu có tắc nghẽn niệu quản. Với bệnh nhân nội trú, duy trì kháng sinh đường tĩnh mạch trong 24 giờ sau khi bệnh nhân hạ sốt, và sau đó cho dùng kháng sinh uống để đủ liệu trình điều trị 3 tuần. Cấy nước tiểu theo dõi phải được tiến hành vài tuần sau khi kết thúc điều trị.

Tiên lượng

Khi chẩn đoán và điều trị thích hợp, viêm thận- bể thận cấp có tiên lượng tốt. Các yếu tố phức tạp, bệnh thận nền, và tuổi tác của bệnh nhân càng tăng có thể làm cho kết quả điều trị không được như mong muốn.

Bảng 6.1. Điều trị theo kinh nghiệm các nhiễm trùng đường niệu

Chẩn đoán	Kháng sinh	Đường dùng	Thời gian
Viêm thận - bể thận cấp	Ampicillin, 1g/6giờ, và gentamicin 1mg/kg/8giờ	TM	21 ngày
	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg/12giờ	Uống	21 ngày
	Ciprofloxacin, 750mg/12giờ Ofloxacin, 200 - 300mg/12giờ	Uống Uống	21 ngày 21 ngày
Viêm thận - bể thận mạn tính	Giống như viêm thận - bể thận cấp, nhưng thời gian điều trị 3 - 6 tháng		
Viêm bàng quang cấp	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg, x 2viên	Uống	Liều đơn
	Cephalexin, 250 - 500mg/6 giờ	Uống	1 - 3 ngày
	Ciprofloxacin 250 - 500mg/12 giờ	Uống	1 - 3 ngày
	Nitrofurantoin(Macrocrystal) 100mg/12 giờ	Uống	7 ngày
	Nofloxacin, 400mg/12 giờ Ofloxacin, 200mg/12 giờ	Uống Uống	1 - 3 ngày 1 - 3 ngày
Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn	Giống như viêm thận - bể thận cấp		21 ngày
	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
	Ciprofloxacin, 250 - 500mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
	Ofloxacin 200 - 400mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
Viêm mào tinh hoàn cấp Lây truyền qua đường tình dục	Cetriaxon, 250mg một liều đơn, cộng với: Doxycyclin, 100mg/12 giờ	TM Uống	10 ngày
Không lây qua đường tình dục	Giống như điều trị viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	Uống	3 tuần

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT CẤP DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Đau đáy chậu hoặc trên xương mu; đau nhói phổ biến trong khám trực tràng.
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn thường do các trực khuẩn Gram (-) gây ra, đặc biệt là *E.coli* và các loại pseudomonas. Ít phổ biến hơn là các vi khuẩn Gram (+) (ví dụ enterococcus). Các con đường nhiễm trùng gặp nhiều nhất bao gồm nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo và trào ngược nước tiểu bị nhiễm trùng vào trong các ống tuyến tiền liệt. Các con đường lan qua mạch bạch huyết và qua đường máu có lẽ là ít gặp.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đau ở đáy chậu, xương cùng, hoặc trên xương mu, sốt, và các khó chịu về kích thích bài tiết là các triệu chứng hay gặp. Các mức độ khác nhau của các triệu chứng tắc nghẽn có thể xuất hiện bởi những chỗ lồi ra của tuyến tiền liệt bị viêm cấp, có thể dẫn đến ứ nước tiểu. Sốt cao, tuyến tiền liệt hơi nóng và thường đau nhói được phát hiện khi khám. Phải cẩn thận và nhẹ nhàng khi thăm khám trực tràng vì các thao tác mạnh có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết. Chống chỉ định bóp tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu đầy đủ cho thấy có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Phân tích nước tiểu thấy có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Cấy nước tiểu sẽ phát hiện được tác nhân gây bệnh.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm thận- bể thận cấp hoặc viêm mào tinh hoàn cấp sẽ có thể phân biệt được nhờ vào vị trí đau cũng như nhờ vào thăm khám thực thể. Viêm túi

thừa cấp đôi khi bị nhầm với viêm tuyến tiền liệt cấp. Tuy nhiên, bệnh sử và xét nghiệm nước tiểu sẽ cho phép phân biệt rõ ràng. Ứ nước tiểu do phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc ác tính có thể phân biệt được nhờ khám trực tràng ban đầu hoặc khám theo dõi.

Điều trị

Người bệnh có thể phải nhập viện, và các kháng sinh đường uống (ampicillin và nhóm aminoglycoside) phải được sử dụng ban đầu cho đến khi xác định được độ nhạy của vi khuẩn (bảng 6-1). Sau khi người bệnh hết sốt 24- 48 giờ, vẫn phải tiếp tục sử dụng kháng sinh đường uống (trimethoprim-sulfamethoxazol hoặc quinolon) để hoàn thành liệu trình điều trị 4- 6 tuần. Nếu có ứ nước tiểu, phải chỉ định đặt ống thông niệu đạo và cần phải có một ống dẫn lưu qua da trên xương mu. Cấy nước tiểu theo dõi và xét nghiệm các chất tiết tuyến tiền liệt phải được tiến hành sau khi kết thúc điều trị để khẳng định là đã điều trị tiệt căn.

Tiên lượng

Với việc điều trị hiệu quả thì ít khi người bệnh bị viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT MẠN TÍNH DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu trứng kích thích bài tiết
- Khó chịu ở đáy chậu và trên xương mu, thường mơ hồ và khó định vị
- Có các chất tiết của tuyến tiền liệt khi bóp và kết quả cấy cũng dương tính.

Nhận định chung

Mặc dù viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn có thể tiến triển từ viêm tuyến tiền liệt cấp tính do vi khuẩn, song nhiều bệnh nhân không có tiền sử nhiễm trùng cấp tính. Trực khuẩn Gram (-) là các tác tác nhân gây bệnh hay gặp nhất, nhưng chỉ có một vi khuẩn Gram (+) (enterococcus) là kết hợp với nhiễm trùng mạn tính. Con đường nhiễm trùng giống như đã giới thiệu ở phần nhiễm trùng cấp tính.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các biểu hiện lâm sàng có tính biến thiên. Một số bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng đại đa số là có các mức độ khác nhau của các triệu chứng kích thích bài tiết. Đau lưng phía dưới và đau ở đáy chậu không hay gặp. Nhiều bệnh nhân có tiền sử mắc các nhiễm trùng đường niệu. Khám thực thể thường không rõ ràng, bởi tuyến tiền liệt có thể thấy bình thường, lùng bùng, hoặc cứng chắc.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu là bình thường trừ khi có viêm bàng quang thứ phát. Các chất tiết do ép tuyến tiền liệt có tăng số lượng bạch cầu > 10/hpf (trường tăng sáng), đặc biệt là các đại thực bào chứa đầy lipid. Tuy nhiên, cấy các chất tiết hoặc cấy các mẫu nước tiểu sau ép tuyến tiền liệt là cần thiết cho chẩn đoán.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Các kỹ thuật ghi hình không cần thiết, song chụp X quang chậu hông hoặc siêu âm qua trực tràng có thể cho thấy hình ảnh sỏi tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm niệu đạo mạn tính có thể có bệnh cảnh giống viêm tuyến tiền liệt mạn tính, song việc cấy nước tiểu ở các phân đoạn (đầu bãi, cuối bãi và toàn bộ) có thể định khu nguồn nhiễm trùng. Viêm bàng quang có thể thứ phát sau viêm tuyến tiền liệt, nhưng các mẫu nước tiểu theo phân đoạn sẽ định khu nhiễm trùng. Bệnh hậu môn có thể có chung một số triệu chứng như viêm tuyến tiền liệt, và khám thực thể sẽ phân biệt được chúng.

Điều trị

Một số thuốc kháng khuẩn đạt được nồng độ điều trị bên trong tuyến tiền liệt khi không có viêm cấp. Trimethoprim tác động lan toả bên trong tuyến tiền liệt, và trimethoprim- sulfamethoxazol cho tỷ lệ chữa khỏi bệnh tốt nhất (bảng 6- 1). Các thuốc có hiệu quả khác bao gồm carbenicillin, erythromycin, cephalexin và các quinolon. Thời gian điều trị tối ưu vẫn còn gây tranh cãi, thường trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tuần. Các thuốc chống viêm (indomethacin, ibuprofen) và ngâm mông vào nước nóng có thể có tác dụng làm giảm các triệu chứng của bệnh.

Tiên lượng

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn khó chữa khỏi, nhưng các triệu chứng của nó và khuynh hướng gây các nhiễm trùng đường niệu tái phát có thể kiểm soát được bằng liệu pháp kháng sinh.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT KHÔNG DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có các triệu chứng kích thích bài tiết
- Khó chịu vùng đáy chậu hoặc trên xương mu, tương tự như triệu chứng của viêm tuyền tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.
- Có các chất tiết tuyến tiền liệt khi bóp, nhưng kết quả cấy âm tính.

Nhận định chung

Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn là bệnh hay gặp nhất trong các hội chứng viêm tuyến tiền liệt, và nguyên nhân của nó vẫn chưa rõ. Theo lập luận thì các nguyên nhân gây bệnh là chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, và virus, song không có bằng chứng thực sự nào tồn tại. Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn được cho là đại diện cho một bệnh viêm không nhiễm trùng. Một số nhà nghiên cứu tin rằng nó là một bệnh tự miễn. Do đó, viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn là một chẩn đoán loại trừ.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện lâm sàng đồng nhất với biểu hiện của bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn; tuy nhiên người bệnh không có tiền sử mắc các nhiễm trùng đường niệu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Các chất tiết của tuyến tiện liệt được ép ra thấy có tăng số lượng bạch cầu, nhưng khi cấy tất cả đều âm tính.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt chính là với viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn. Tiền sử nhiễm trùng đường niệu và các kết quả cấy dương tính sẽ

giúp cho việc phân biệt (bảng 6-2). Ở nam giới nhiều tuổi có các triệu chứng kích thích bài tiết và các kết quả cấy âm tính, cần phải phân biệt với ung thư bàng quang. Phải làm xét nghiệm tế bào niệu học và soi bàng quang để phân biệt.

Điều trị

Bởi vì căn nguyên của viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn vẫn chưa rõ ràng, nên phải điều trị thử bằng liệu pháp kháng khuẩn đối với ureaplasma, mycoplasma, hoặc chlamydia. Erythromycin (250 mg uống 4 lần/ngày) có thể dùng khởi đầu trong 14 ngày nhưng chỉ được tiếp tục (trong 3- 6 tuần) nếu có đáp ứng lâm sàng tốt. Các thuốc kháng viêm hoặc ngồi ngâm mông trong nước nóng cố thể làm giảm một số triệu chứng. Ăn tiết chế là không cần thiết trừ khi người bệnh có tiền sử tăng triệu chứng khi ăn các chất hoặc thức ăn nào đó như rượu, cà phê.

Tiên lượng

Khó chịu, các triệu chứng tái phát là phổ biến nhưng hậu quả nghiêm trọng thì vẫn chưa được xác định.

Bảng 6- 2. Các đặc trưng lâm sàng của viêm tuyến tiền liệt và các hội chứng đau tuyến tiền liệt

Các dấu hiệu	Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn	Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn	Đau tuyến tiền liệt
Sốt	+	–	–	–
Các xét nghiệm nước tiểu	+	–	–	–
Các chất tiết tuyến tiền liệt chảy ra khi ép	Chống chỉ định	+	+	–
Cấy vi khuẩn	+	+	–	–

ĐAU TUYẾN TIỀN LIỆT

Đau tuyến tiền liệt là một bệnh không viêm ảnh hưởng đến nam giới trẻ tuổi, trung niên và có các nguyên nhân khác nhau, bao gồm cả loạn chức năng bài tiết và loạn chức năng hệ cơ đáy chậu. Thuật ngữ “đau tuyến tiền liệt” là một thuật ngữ sai lệch, bởi vì tuyến tiền liệt thực sự bình thường.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng giống như viêm tuyến tiền liệt mạn tính, nhưng không có tiền sử nhiễm trùng đường niệu. Các triệu chứng thêm vào có thể bao gồm tiểu tiện ngập ngừng và tiểu tiện gián đoạn. Người bệnh có thể có tiền sử khó bài tiết trong cả cuộc đời. Khám thực thể không rõ ràng, nhưng trương lực cơ thắt hậu môn tăng và đau ở vùng cận tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu bình thường. Các chất tiết của tuyến tiền liệt khi bóp ra có số lượng bạch cầu bình thường. Test niệu- động học có thể có các dấu hiệu loạn chức năng bài tiết (co cơ bức niệu mà không có giãn cơ niệu đạo, các áp lực niệu đạo cao, co thắt cơ thắt đường niệu) và được chỉ định ở bệnh nhân đã thất bại với các điều trị theo kinh nghiệm bằng các thuốc chẹn alpha hoặc các thuốc kháng tiết cholin.

Chẩn đoán phân biệt

Xét nghiệm nước tiểu bình thường sẽ phân biệt được với các quá trình nhiễm trùng cấp tính. Xét nghiệm các chất tiết tuyến tiền liệt được bóp ra sẽ phân biệt được với các hội chứng viêm tuyến tiền liệt (bảng 6-2).

Điều trị

Cổ bàng quang và các co thắt niệu đạo có thể điều trị được bằng các thuốc chẹn alpha (terazosin,1- 10mg uống một lần một ngày; hoặc dozazoxin, 1- 8mg uống một lần một ngày). Loạn chức năng cơ ở sàn chậu có thể đáp ứng với diazepam và các kỹ thuật phản hồi sinh học. Ngồi ngâm có thể góp phần làm giảm các triệu chứng của bệnh.

Tiên lượng

Tiên lượng khác nhau tùy thuộc vào nguyên nhân cụ thể.

VIÊM MÀO TINH HOÀN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Phì đại mào tinh hoàn gây đau

Nhận định chung

Hầu hết các trường hợp viêm mào tinh hoàn cấp tính là do nhiễm trùng và có thể được phân thành một hoặc hai thể mà có sự phân bố độ tuổi khác nhau và có các tác nhân gây bệnh khác nhau. Các thể lây truyền qua đường tình dục xuất hiện điển hình ở nam giới dưới 40 tuổi, có kết hợp với viêm niệu đạo, và do *C.trachomatis* hoặc *N.gonorrhoeae* gây ra. Các thê lây truyền không qua đường tình dục xuất hiện điển hinh ở người nhiều tuổi hơn, có các nhiễm trùng đường niệu và viêm tuyến tiền liệt kết hợp, thường do trực khuẩn Gram (-) gây ra. Con đường nhiễm trùng có lẽ qua niệu đạo lên ống phóng tinh và sau đó xuống các mạch tinh quản để đến mào tinh. Amiodaron được kết hợp với viêm mào tinh hoàn tự khỏi.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng có thể xuất hiện sau gắng sức một cách đột ngột (nâng đồ nặng), chấn thương, hoặc hoạt động tình dục. Các triệu chứng kết hợp của viêm niệu đạo (đau ở đầu dương vật và có chất tiết niệu đạo) hoặc viêm bàng quang (các triệu chứng kích thích bài tiết) có thể xuất hiện. Đau có thể xuất hiện ở bìu và có thể lan dọc theo thừng tinh hoặc lên đến mạn sườn. Sốt và sưng bìu thường rõ ràng. Trong giai đoạn sớm của bệnh, viêm mào tinh hoàn có thể phân biệt được với tinh hoàn; tuy nhiên, sau đó cả hai đều có thể xuất hiện là một khối to, đau. Tiền liệt tuyến có thể đau khi thăm khám trực tràng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu toàn phần có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Trong các thể lây truyền qua đường tình dục, nhuộm Gram phiến đồ

chất tiết âm đạo có thể có giá trị chẩn đoán song cầu khuẩn nội bào bắt màu Gram âm (*N. gonorrhoeae*). Các bạch cầu không có các vi khuẩn nhìn thấy được trên phiến đồ âm đạo đại diện cho viêm niệu đạo không do lậu cầu, và *C. trachomatis* là tác nhân có khả năng gây bệnh nhất. Ở các thể không lây truyền qua đường tình dục, xét nghiệm nước tiểu có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Cấy nước tiểu sẽ phát hiện được tác nhân gây bệnh.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể hỗ trợ trong chẩn đoán nếu việc thăm khám khó khăn do thủy tinh mạc hoặc có các vấn đề còn tồn đọng liên quan đến chẩn đoán.

Chẩn đoán phân biệt

Các khối u nhìn chung gây phì đại tinh hoàn không đau. Xét nghiệm nước tiểu âm tính, và thăm khám mào tinh hoàn bình thường. Siêu âm bìu giúp xác định bệnh học. Xoắn tinh hoàn thường xuất hiện ở nam giới trước tuổi dậy thì nhưng đôi khi gặp cả ở người trưởng thành trẻ tuổi. Khởi phát các triệu chứng đột ngột và xét nghiệm nước tiểu âm tính sẽ ủng hộ chẩn đoán xoắn tinh hoàn hoặc xoắn một tinh hoàn hoặc xoắn các phần phụ của mào tinh hoàn. Dấu hiệu Prehn (nâng bìu trên khớp mu để phát hiện dấu hiệu đau tăng do viêm mào tinh hoàn) có thể hữu ích nhưng không đáng tin cậy.

Điều trị

Nghỉ ngơi trên giường nâng bìu lên là quan trọng trong giai đoạn cấp. Điều trị hướng trực tiếp vào tác nhân gây bệnh đã xác định được (bảng 6- 1). Các thể lây truyền qua đường tình dục được điều trị 10- 21 ngày bằng các kháng sinh và bạn tình cũng phải được điều trị. Các thể không lây truyền qua đường tình dục thì điều trị trong 21 đến 28 ngày bằng các kháng sinh thích hợp, khi đó mới đảm bảo để đánh giá đường niệu để xác định bệnh lý cơ bản.

Tiên lượng

Điều trị kịp thời thường cho kết quả đáng khích lệ. Điều trị chậm hoặc không thỏa đáng có thể dẫn đến viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn, giảm khả năng sinh sản, hoặc hình thành các áp xe.

BỆNH SỎI NIỆU

Sỏi niệu là một bệnh đường tiết niệu rất hay gặp chỉ đứng sau nhiễm trùng và bệnh tuyến tiền liệt, ước tính gây ảnh hưởng cho 240.000 đến 720.000 người Mỹ hàng năm. Nam giới bị bệnh sỏi niệu nhiều hơn nữ giới, và tỷ lệ mắc giữa nam và nữ là 4:1. Biểu hiện ban đầu chủ yếu xuất hiện ở tuổi 30 - 40. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ sẽ tiến đến ngang bằng độ tuổi 60 - 70.

Sỏi niệu là các ngưng tập đa kết tinh được cấu tạo bởi các dạng tinh thể khác nhau và một lượng nhỏ chất cơ bản hữu cơ. Sự hình thành sỏi đòi hỏi nước tiểu phải bão hòa mà tùy thuộc vào pH, nồng độ ion, độ hòa tan, và phức chất. Có 5 thể sỏi niệu chính: oxalat calci, phosphat calci, struvit, acid uric và cystin. Các thể hay gặp nhất được cấu tạo bởi calci, và vì lý do này mà hầu hết sỏi niệu (85%) là sỏi cản quang. Các sỏi acid uric có thể không cản quang nhưng thường có sự kết hợp giữa acid uric và oxalat calci, do đó mà cản quang. Các sỏi cystin thường có hình ảnh kính mờ và có bờ nhẵn.

Các yếu tố địa lý góp phần vào sự phát triển của sỏi. Các khu vực có độ ẩm cao và nhiệt độ cao dường như là các yếu tố góp phần vào bệnh, và tỷ lệ sỏi niệu quản có triệu chứng là cao nhất vào các tháng mùa hè.

Chế độ ăn và dịch uống có thể là các yếu tố quan trọng trong sự phát triển của sỏi niệu. Người bị bệnh sỏi niệu tái phát được khuyến khích duy trì một chế độ ăn hạn chế muối và protein. Phải hạn chế muối tới 100 mEq/ngày. Tăng lượng muối đưa vào trong cơ thể sẽ tăng sự bài tiết muối, calci, tăng độ bão hòa urat mononatri (có thể hoạt động như một ổ để hình thành sỏi), tăng độ bão hòa tương đối của phosphat calci và giảm bài tiết citrat nước tiểu. Tất cả các yếu tố này kích thích sự phát triển sỏi. Protein đưa vào phải hạn chế xuống còn 1g/kg/ngày. Tải trọng protein tăng cũng có thể tăng bài tiết calci, oxalat, acid uric và cũng có thể giảm bài tiết citrat niệu. Các carbohydrat và các chất béo chưa được chứng minh là có tương tác lên bệnh sỏi. Cám có thể làm giảm đáng kể calci niệu bằng cách tăng thời gian chuyển tiếp qua ruột và kết gắn cơ học với calci. Lượng oxalat và purin đưa vào cơ thể nhiều quá mức có thể làm tăng tỷ lệ mắc sỏi ở các cá thể có yếu tố bẩm sinh mắc bệnh sỏi. Mặc dù giảm calci trong chế độ ăn làm giảm calci niệu, song sự tăng đồng thời oxalat niệu có thể thúc đẩy sự hình thành sỏi. Chỉ những người bệnh tăng calci typ II do hấp thu (xem ở dưới) mới thu được tác dụng có lợi nhờ chế độ ăn có thành phần calci thấp. Những người có nghề nghiệp ngồi nhiều có tỷ lệ mắc sỏi cao hơn người lao động chân tay.

Các yếu tố di truyền có thể góp phần vào việc hình thành sỏi. Cystin niệu là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Các cá thể đồng hợp tử có sự bài tiết cystin tăng đáng kể và thường có các giai đoạn tái phát nhiều lần của sỏi niệu dù đã cố gắng điều trị nội khoa tối đa. Nhiễm toan ống thận xa có thể được truyền bệnh như là một đặc tính di truyền và sỏi niệu xuất hiện ở 75% số người bị bệnh này.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sỏi đường niệu gây nghẽn tắc thường có cơn đau quặn. Đau thường xảy ra đột ngột và có thể làm người bệnh tỉnh giấc. Đau khu trú ở mạn sườn, thường là nặng, có thể kết hợp với nôn và buồn nôn. Người bệnh cử động liên tục trái với người có cơn đau bụng cấp. Đau có thể xuất hiện từng lúc và có thể lan ra phía trước ở trên bụng. Khi sỏi di chuyển xuống phía dưới niệu quản, đau có thể liên quan cả đến tinh hoàn và môi âm hộ cùng bên. Nếu sỏi bị kẹt lại ở chỗ tiếp nối niệu quản - bàng quang, người bệnh có triệu chứng tiểu tiện gấp và tiểu tiện thường xuyên rõ. Kích thước sỏi không tương quan với độ nặng của các triệu chứng.

B. Đánh giá chuyển hóa

Phân tích sỏi sẽ được thực hiện khi phát hiện được sỏi. Vẫn còn nhiều tồn đọng gây tranh cãi trong việc quyết định bệnh nhân nào cần đánh giá chuyển hóa bệnh sỏi kỹ lưỡng. Những người bệnh có sỏi hình thành lần đầu chưa có biến chứng có lẽ nên làm sàng lọc máu để tìm các bất thường về calci, phosphat, điện giải, và acid uric huyết thanh như là một xét nghiệm cơ bản.

Đánh giá rộng hơn phải được tiến hành trên những người bệnh có tiền sử gia đình bị bệnh sỏi. Lấy nước tiểu trong 24 giờ với chế độ ăn ngẫu nhiên sẽ xác định được thể tích, pH nước tiểu, calci, acid uric, oxalat, phosphat, và sự bài tiết citrat. Nếu cần, lấy nước tiểu trong 24 giờ lần hai khi người bệnh ăn một chế độ hạn chế calci (400mg/ngày) và muối (100mEq/ngày) để phân loại các phân nhóm bệnh nhân. Các test PTH huyết thanh và tăng gánh calci sẽ được thực hiện vào lần ba. Test tải lượng calci được tiến hành như sau: người bệnh ăn một chế độ hạn chế calci ít nhất là một tuần, dặn người bệnh không ăn từ 9 giờ tối. Người bệnh đi tiểu và lấy mẫu nước tiểu buổi sáng sớm lúc 7 giờ. Khi người bệnh vẫn không ăn gì, lấy mẫu bài tiết lúc 9 giờ sáng, gọi là mẫu nhịn đói. Khi đó người bệnh ăn 1g calci gluconat và nước

tiểu được lấy từ 9 giờ sáng đến 1 giờ chiều gọi là mẫu tải lượng calci. Bảng 6- 3 đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán các tình trạng tăng calci niệu (xem phần thảo luận ở dưới).

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu có đái máu đại thể hoặc vi thể. Tuy nhiên, không có đái máu vi thể cũng không loại trừ sỏi niệu. Phải loại trừ nhiễm trùng, vì sự kết hợp giữa nhiễm trùng và tắc nghẽn đường niệu đòi hỏi sự can thiệp mau lẹ như sẽ mô tả ở dưới. pH nước tiểu là một đầu mối có giá trị đối với nguyên nhân có thể là do sỏi. pH nước tiểu bình thường là 5,85. Ở đây có sự tăng kiềm nước tiểu bình thường sau bữa ăn. Các đo lường bằng que đo mực nước có giá trị trong việc xem xét đầy đủ một bệnh nhân có sỏi. pH nước tiểu < 5,0 kéo dài sẽ hướng đến sỏi acid uric hoặc sỏi cystin, cả hai loại sỏi này đều tương đối không cản quang khi xem trên phim chụp bụng không chuẩn bị. Trái lại, pH > 7,5 kéo dài lại hướng đến sỏi struvit nhiễm trùng, sỏi này cản quang trên phim chụp không chuẩn bị.

D. Chẩn đoán hình ảnh

Một phim chụp bụng không chuẩn bị và siêu âm thận sẽ chẩn đoán được hầu hết các loại sỏi. Khi nghi ngờ có sỏi ở vị trí tiếp nối bàng quang- niệu quản thì có thể làm siêu âm ổ bụng với cửa âm ở bàng quang căng. Siêu âm qua âm đạo hoặc qua trực tràng sẽ giúp cho việc xác định sỏi gần vị trí tiếp nối niệu quản bàng quang. Khi chẩn đoán vẫn chưa rõ ràng, phải chỉ định chụp X quang tiết niệu tĩnh mạch.

Điều trị nội khoa và phòng ngừa

Để giảm tỷ lệ tái phát sỏi niệu, phải cố gắng để đạt được một tình trạng không có sỏi niệu. Các mẫu sỏi nhỏ có thể xem như là một ổ để hình thành sỏi lớn hơn. Những bệnh nhân được lựa chọn phải được đánh giá kỹ lưỡng để giảm tỷ lệ sỏi tái phát. Người bệnh có sỏi acid uric có thể có các tái phát trong nhiều tháng nếu việc điều trị ban đầu không thỏa đáng. Nếu điều trị nội khoa không được đưa ra sau phẫu thuật lấy sỏi, nhìn chung sỏi sẽ xuất hiện lại ở 50% người bệnh trong vòng 5 năm. Phương pháp tối ưu nhất làm giảm tái phát sỏi là uống nhiều dịch. Thể tích tuyệt đối chưa được thiết lập, song có thể uống gấp đôi lượng dịch so với trước. Người bệnh được khuyến khích uống dịch trong hai bữa ăn, hai giờ sau mỗi bữa ăn (khi cơ thể đã loại nước phần lớn), và trước khi đi ngủ vào buổi tối- đủ để làm cho bệnh nhân thức dậy đi tiểu và dùng thêm lượng dịch trong đêm. Nếu chỉ tăng dịch vào các giờ ban ngày có thể sẽ không pha loãng được nước tiểu quá bão hòa và do đó sẽ bắt đầu tạo một sỏi mới.

A. Bệnh sỏi calci

1. Tăng calci niệu

Bệnh sỏi thận do calci có tăng calci niệu (> 200mg/24 giờ)có thể do các rối loạn hấp thu, tái hấp thu, và các rối loạn của thận.

Tăng calci niệu do hấp thu là thứ phát sau sự tăng hấp thu calci ở ruột non, chủ yếu ở hỗng tràng, và có thể được chia thêm thành các typ I, II, và III. Tăng calci niệu do hấp thu typ I độc lập với lượng calci đưa vào cơ thể. Trong thể này, calci niệu tăng đều đặn, ngay cả khi áp dụng chế độ ăn hạn chế calci. Điều trị tập trung chủ yếu vào việc làm giảm sự hấp thu calci ở ruột. Cellulose phosphat là một thuốc tạo chelat, là hình thức điều trị có hiệu quả. Liều trung bình là 10- 15g chia làm 3 lần. Nó gắn với calci và ngăn cản sự hấp thu ở ruột non do tải trọng của nó tăng. Cellulose phosphat không làm thay đổi cơ chế vận chuyển qua ruột. Nên dùng thuốc với bữa ăn, do vậy nó sẽ có sẵn để gắn với calci. Dùng thuốc tạo chelat trước khi đi ngủ là không có hiệu quả. Điều trị cho phụ nữ hậu mãn kinh phải thận trọng. Tuy nhiên, nó thật thú vị, vì nó không làm tăng sự loãng mật độ của xương sau một thời gian dài sử dụng. Việc sử dụng không thích hợp mà không có đánh giá chuyển hóa ban đầu có thể dẫn đến cân bằng calci âm tính và kích thích cận giáp thứ phát. Sử dụng thuốc trong thời gian dài mà không giám sát theo dõi chuyển hóa có thể dẫn đến hạ magnesi huyết và tăng oxalat niệu thứ phát và sỏi tái phát. Theo dõi định kỳ cứ 6- 8 tháng sẽ giúp khuyến khích sự tuân thủ một cách đều đặn và cho phép các điều chỉnh trong liệu pháp thuốc dựa vào các nghiên cứu chuyển hóa nhắc lại.

Liệu pháp thiazid là cách thay thế cellulose phosphate trong điều trị tăng calci niệu do hấp thu typ I. Các thiazid làm giảm sự bài tiết calci thận nhưng không tác động lên hấp thu ruột. Liệu pháp này làm tăng mật độ xương xấp xỉ 1% một năm. Các thiazid có tác dụng trong khoảng thời gian dài nhất định (< 5 năm), nếu tiếp tục điều trị chúng không còn tác dụng làm hạ calci nữa. Tăng calci niệu do hấp thu typ II phụ thuộc vào chế độ ăn. Giảm lượng calci đưa vào cơ thể xuống còn 80% (xấp xỉ 400mg/ngày) sẽ làm giảm calci niệu xuống đến các giá trị bình thường (150- 200mg/24giờ). Không có điều trị đặc hiệu.

Tăng calci niệu do hấp thu typ III là thứ phát sau một sự rò rỉ phosphat thận. Điều này dẫn đến tăng tổng hợp vitamin D và tăng thứ phát hấp thu calci ở ruột non. Điều trị có thể dễ dàng bằng orthophosphat (0,5g x 3lần trong một ngày). Orthophosphat không làm biến đổi hấp thu ruột nhưng hơn thế nữa nó còn ức chế tổng hợp vitamin D.

Tăng calci niệu do tái hấp thu là thứ phát sau tăng năng tuyến cận giáp. Tăng calci huyết, hạ phosphat huyết, tăng calci niệu, và tăng lượng homon cận giáp là các biểu hiện được thấy ở bệnh. Phẫu thuật cắt bỏ thích hợp adenoma sẽ chữa khỏi bệnh và khỏi sỏi niệu. Xử trí nội khoa luôn luôn thất bại.

Tăng calci niệu do thận xuất hiện khi các ống thận không có khả năng tái hấp thu hiệu quả calci đã lọc, và dẫn đến tăng calci niệu. Tràn calci ra nước tiểu dẫn đến tăng năng cận giáp thứ phát. Calci huyết thanh bình thường. Các hydrochlorothiazid là liệu pháp lâu dài hiệu quả ở người bị bệnh này.

2. Tăng acid uric niệu

Bệnh sỏi thận calci có tăng acid uric niệu thứ phát sau ăn uống quá độ hoặc sau các thiếu hụt chuyển hóa acid uric. Cả hai rối loạn này có thể điều trị bằng chế độ ăn hạn chế purin hoặc liệu pháp allopurinol (hoặc cả hai). Trái lại với bệnh sỏi thận acid uric, các sỏi calci có tăng acid uric niệu sẽ vẫn duy trì pH nước tiểu lớn hơn 5,5. Các mononatri urat hấp thu các chất ức chế và thúc đẩy sự cấu tạo hạt nhân dị nguyên. Bệnh sỏi thận calci có tăng acid uric niệu có lẽ thứ phát sau sự cấu tạo hạt nhân dị nguyên. Trong các tình huống như thế, các cấu trúc tinh thể tương tự (ví dụ: acid uric và oxalat calci) có thể hình thành cùng với sự trợ giúp của một protein dưới cấu trúc chất cơ bản.

3. Tăng oxalat niệu

Bệnh sỏi thận calci có tăng oxalat niệu thường là do các rối loạn ruột nguyên phát. Người bệnh thường có tiền sử ỉa chảy mạn tính và hay kết hợp với bệnh ruột viêm hoặc chứng phân mỡ. Tăng mỡ ruột kết hợp với calci nội ống hình thành nên một sản phẩm giống xà phòng. Do đó, calci không có sẵn để gắn với oxalat, do đó oxalat được hấp thu tự do và nhanh. Một sự tăng nhỏ trong hấp thu oxalat sẽ làm tăng đáng kể sự hình thành sỏi. Nếu như ỉa chảy hoặc chứng phân mỡ không thể kiểm soát được một cách có hiệu quả thì phải dùng bổ sung calci uống trong các bữa ăn. Acid ascorbic có làm tăng oxalat niệu hay không vẫn là một vấn đề gây tranh cãi. Khuyến khích người bệnh tăng lượng dịch đưa vào cơ thể là cần thiết cho các bệnh nhân này nói riêng, cũng như tất cả các bệnh nhân có sỏi nói chung.

Bất kỳ tình trạng nào dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa (bao gồm cả nhịn đói kéo dài, hạ magnesi huyết, và hạ kali huyết) sẽ làm giảm bài tiết citrat niệu, bởi vì citrat được sử dụng bởi chu trình acid citric bên trong ty lạp thể của các tế bào thận.

4. Giảm citrat niệu

Bệnh sỏi thận calci giảm citrat niệu có thể thứ phát sau ỉa chảy mạn tính, sau nhiễm toan ống thận (xa) typ I, sau điều trị bằng các hydrochlorothiazid kéo dài, và trong một số ít các trường hợp nó là bệnh tự phát. Nó thường đi kèm với các thể hình thành sỏi calci khác. Citrat dường như liên kết với calci trong dung dịch, bởi vậy nó làm giảm calci tự do mà hình thành nên sỏi. Bổ sung citrat kali thường là hữu ích. Citrat niệu giảm trong nhiễm toan và tăng trong nhiễm kiềm. Kali sẽ bổ sung thêm cho các tình trạng hạ kali huyết thường xuyên, và citrat giúp chỉnh lại tình trạng nhiễm toan. Liều điển hình là 20 mEq dùng 3 lần/ngày (có sẵn dưới dạng dung dịch hoặc dạng viên 5 và 10 mEq hoặc dạng cấu tạo tinh thể).

B. Sỏi acid uric

pH nước tiểu trung bình là 5,85. Người bệnh có sỏi acid uric thường có pH < 5,5. pK của acid uric là 5,75, tại giá trị này một nửa acid uric được ion hóa dưới dạng muối urat và hòa tan, một nửa khác không hòa tan. Khi pH tăng > 6,5 sẽ làm tăng đáng kể độ hòa tan và có thể giải quyết hiệu quả các sỏi lớn. Citrat kali là thuốc được sử dụng thường xuyên nhất để làm tăng pH nước tiểu. Nó có thể dùng dạng dung dịch, giống như các tinh thể cần được dùng cùng với dịch hoặc dưới dạng thuốc (10mEq), cả hai đều uống ngày 3 lần hoặc 4 lần. Sự kiềm hóa nước tiểu nghiêm ngặt có thể làm tan sỏi acid uric trong một tháng với sỏi có kích thước 1 cm nhìn thấy trên phim chụp bụng. Người bệnh có sỏi uric sẽ phải dùng giấy thử pH có nitrazin để nhờ đó theo dõi được tính hiệu quả của việc kiềm hóa nước tiểu ở họ. Các yếu tố khác góp phần tạo sỏi bao gồm tăng acid uric máu, các rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ác tính có tăng sản xuất acid uric, sụt cân nhanh và nhiều, và các thuốc gây tăng acid uric niệu. Nếu tăng acid uric niệu, có thể phải dùng allopurinol (300 mg/ngày). Mặc dù các sỏi acid uric tinh khiết tương đối không cản quang, song hầu hết sỏi đều có một số cấu thành calci và có thể nhìn thấy trên các phim chụp bụng không chuẩn bị. Siêu âm thận là hỗ trợ hữu ích cho chẩn đoán và xử trí lâu dài.

C. Sỏi struvit

Sỏi struvit đồng nghĩa với sỏi magnesi- nhôm- phosphat. Chúng hay gặp ở phụ nữ có các nhiễm trùng đường niệu tái phát, ngoan cố với các kháng sinh thích hợp. Chúng ít khi hình thành dưới dạng sỏi niệu quản nếu không có can thiệp đường tiết niệu trên trước đó. Thường chúng được phát hiện dưới dạng sỏi lớn hình thành nên một trụ của hệ thống ống thận. Các sỏi

này không cản quang. pH nước tiểu cao, thường trên 7- 7,5. Các sỏi này được hình thành thứ phát sau nhiễm các vi khuẩn sinh urease, bao gồm cả proteus, pseudomonas, providencia, và ít gặp hơn là klebsiella, tụ cầu, và mycoplasma. Nhiễm khuẩn đường niệu do *E.coli* không phù hợp với nhiễm trùng do sỏi struvit. Các sỏi lớn này thường tương đối mềm và dễ thực hiện bằng phương pháp lấy sỏi qua da. Phải dùng các kháng sinh thích hợp trước điều trị. Chúng có thể tái phát nhanh, và phải có các cố gắng để người bệnh không có sỏi. Phương pháp rửa sau phẫu thuật qua các ống mở thông thận có thể loại bỏ các mẩu sỏi nhỏ. Acid acetohydroxamic là một chất ức chế urase hiệu quả, nhưng nó được dung nạp kém ở hầu hết người bệnh vì tính độc của nó với dạ dày - ruột.

D. Sỏi cystin

Các sỏi cystin là kết quả của sự bài tiết bất thường cystin, ornithin, lysin và arginin. Cystin là acid amin duy nhất không hòa tan trong nước tiểu. Các sỏi này đặc biệt khó khăn khi xử trí bằng nội khoa. Phòng ngừa chủ yếu xoay quanh việc tăng lượng dịch vào cơ thể, kiềm hóa nước tiểu để pH > 7,5 (được theo dõi bằng giấy đo pH có nitrazin), và một loạt các thuốc bao gồm cả penicillamin và tiopronin.

Bảng 6-3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán các thể tăng calci niệu khác nhau

	Hấp thu typ I	Hấp thu typ II	Hấp thu typ III	Tái hấp thu	Thận
Huyết thanh					
Calci	N	N	N	↑	N
Phospho	N	N	↓	↓	N
PTH	N	N	N	↑	↑
Vitamin D	N	N	↑	↑	↑
Calci niệu					
Nhịn đói	N	N	↑	↑	↑
Hạn chế ăn	↑	N	↑	↑	↑
Sau tải calci	↑	↑	↑	↑	↑

↑: tăng; ↓ giảm; N = bình thường

Điều trị bằng phẫu thuật

Cố gắng đưa dịch vào tĩnh mạch cũng không đẩy được sỏi xuống niệu quản. Nhu động hiệu quả để hướng dòng nước tiểu xuống dưới niệu quản đòi hỏi các thành mạch đối kháng phải đến gần và tiếp xúc được với nhau, điều mà các hệ thống bị giãn rộng không thể làm được. Trên thực tế, sự bài niệu là sự tăng sinh đối kháng và sẽ làm đau tăng. Khi có sốt đi kèm thì có thể bị nhiễm trùng, phải dẫn lưu mau chóng bằng ống thông (sonde) niệu quản hoặc bằng các ống mở thông thận qua da. Các thuốc kháng sinh đơn thuần là không thoả đáng trừ khi vấn đề tắc nghẽn đã được giải quyết.

A. Sỏi niệu quản

Sự ngăn cản của dòng nước tiểu bởi các sỏi niệu quản thường xảy ra ở 3 vị trí: (1) ở vị trí tiếp nối niệu quản- bể thận, (2) ở vị trí bắt chéo niệu quản trên các mạch máu chậu, và (3) ở vị trí niệu quản đổ vào bàng quang tại chỗ nối bàng quang- niệu quản. Việc dự đoán đường di chuyển tự phát của sỏi là khó khăn. Sỏi có đường kính < 6mm khi nhìn thấy trên phim chụp bụng không chuẩn bị thường tự di chuyển được. Theo dõi bảo tồn bằng các thuốc chống đau phù hợp là thích hợp trong 6 tuần đầu. Nếu sỏi không tự di chuyển được, thì phải can thiệp điều trị. Các sỏi niệu quản xa được xử trí tốt nhất bằng phương pháp lấy sỏi nội soi hoặc thủ thuật nghiền sỏi bằng sóng kích động ngoài cơ thể (extracorporeal shock wave lithotripsy-ESWL). Phương pháp lấy sỏi qua nội soi niệu quản đòi hỏi phải đặt một đèn nội soi nhỏ qua niệu đạo vào niệu quản. Dưới sự quan sát trực tiếp, tiến hành gắp sỏi hoặc tán sỏi rồi lấy sỏi. Các biến chứng trong điều trị lấy sỏi bằng nội soi tăng lên theo độ tăng của khoảng thời gian điều trị bảo tồn khi vượt quá 6 tuần. Các chỉ định can thiệp sớm bao gồm đau nặng không đáp ứng với các thuốc, sốt, nôn và buồn nôn kéo dài mà phải truyền dịch tĩnh mạch, các yêu cầu xã hội cần phải quay trở lại làm việc, hoặc sẽ chuyển đi xa. Hầu hết sỏi đường tiết niệu trên mà xuống được bàng quang đều có thể đi ra theo niệu đạo với sự khó chịu không đáng kể của bệnh nhân.

Trong thủ thuật ESWL, sử dụng một nguồn năng lượng bên ngoài tập trung lên sỏi. Nguồn năng lượng có tiêu điểm này khi có sự hỗ trợ thêm của kính huỳnh quang hoặc siêu âm đồ sẽ chỉ gây thương tổn mô không đáng kể ngoại trừ tiêu điểm có sỏi nằm ở đó. Thủ thuật này được tiến hành dưới hình thức gây mê như là một thủ thuật của bệnh nhân ngoại trú và thường dẫn đến sự tán sỏi. Hầu hết các mảnh sỏi này sẽ di chuyển xuống trong vòng hai tuần, nhưng những sỏi mà không di chuyển trong vòng ba tháng thì không có khả năng di chuyển nếu không có sự can thiệp. Phụ nữ đang độ tuổi sinh

sản tốt hơn là không nên điều trị sỏi bằng ESWL ở niệu quản dưới, vì vẫn chưa rõ sự tác động của thủ thuật này lên buồng trứng.

Sỏi ở niệu quản giữa và ở niệu quản gần- sỏi ở trên bờ dưới của khớp cùng chậu- có thể điều trị bằng ESWL hoặc nội soi niệu quản. ESWL được truyền trực tiếp đến sỏi (tại chỗ), hoặc sỏi có thể được đẩy ngược lại bể thận (qua một catheter niệu quản đi ngược) để cho phép có một khoang xung quanh rộng hơn và sự tán sỏi hiệu quả hơn. Để giúp đảm bảo sự dẫn lưu đầy đủ sau ESWL, thường đặt một dụng cụ nong niệu quản (stent) kép hình chữ J. Các dụng cụ nong niệu quản kép hình chữ J này không đảm bảo việc mảnh sỏi sẽ di chuyển sau ESWL. Đôi khi, các mảnh sỏi sẽ gây tắc niệu quản sau ESWL. Điều trị bảo tồn sẽ luôn luôn dẫn sự di chuyển của các mảnh sỏi. Nếu điều này không thành công thì phải dẫn lưu gần qua một ống mở thông thận qua da sẽ làm cho sự di chuyển dễ dàng. Trong một số ít các trường hợp, phải áp dụng phương pháp lấy sỏi bằng nội soi niệu quản.

B. Sỏi thận

Người bệnh bị sỏi thận không có biểu hiện đau, nhiễm trùng đường niệu hoặc tắc nghẽn thì không cần thiết phải điều trị. Họ phải được theo dõi bằng một loạt các phim X quang bụng hoặc siêu âm thận. Nếu sỏi phát triển hoặc trở nên có triệu chứng thì phải tiến hành can thiệp. Các sỏi thận có đường kính < 3cm được điều trị tốt nhất bằng ESWL. Sỏi ở vị trí đài thận thường dẫn đến tỷ lệ hết sỏi ở dưới mức tối ưu khi được đánh giá vào thời điểm 3 tháng bằng chụp phim X quang. Các sỏi này và các sỏi khác có đường kính lớn hơn được điều trị tốt nhất qua thủ thuật mở thông thận qua da. Phải cho người bệnh dùng một liều kháng sinh trước mổ dựa trên cơ sở cấy nước tiểu trước mổ.

MẤT CHỦ ĐỘNG TIỂU TIỆN

Mất chủ động tiểu tiện hay gặp nhất ở người bệnh nhiều tuổi. Tỷ lệ của nó biến thiên từ 5%- 15% trong cộng đồng và ở các cơ sở chăm sóc dài hạn tỷ lệ có lẽ lớn hơn 50%. Bàng quang bình thường có thể chứa được thể tích nước tiểu tương đối lớn ở các áp lực thấp. Sự chủ động tùy thuộc vào dãn xuất của bể chứa và tính hiệu quả của cơ thắt và có hai cấu thành là: cơ trơn tự động của ổ bàng quang và cơ bám xương chủ động của cơ thắt ngoài (xem thảo luận trong chương 3, tập I).

Phân loại

Mất chủ động tiểu tiện xảy ra khi nước tiểu rò rỉ tự động và có thể được phân thành một trong bốn thể như sau:

A. Mất chủ động toàn bộ

Với mất chủ động toàn bộ, người bệnh tiểu tiện ở mọi thời điểm và trong mọi tư thế. Điều này là do sự mất hiệu lực của cơ thắt (do phẫu thuật trước đó, do tổn thương dây thần kinh, do thâm nhiễm ung thư) hoặc do có một sự tiếp nối bất thường giữa đường niệu và da mà bỏ qua hiệu lực của cơ thắt niệu đạo (các lỗ rò bàng quang - âm đạo hoặc niệu quản- âm đạo).

B. Mất chủ động do stress

Mất chủ động do stress là tiểu tiện đi kèm với các hoạt động làm tăng áp lực trong bụng (ho, hắt hơi, nâng đồ vật, luyện tập). Người bệnh không bị rò rỉ ở tư thế nằm ngửa. Tính lỏng lẻo của hệ cơ sàn chậu là hay gặp nhất ở phụ nữ sinh đẻ nhiều hoặc ở người bệnh đã trải qua phẫu thuật vùng chậu- dẫn đến sự mất hiệu lực của cơ thắt niệu đạo.

C. Mất chủ động do thúc bách

Sự tiểu tiện không kiểm soát được đi trước bởi một sự thôi thúc bài tiết mạnh, không ngờ đến được cho là mất chủ động do thúc bách. Nó không liên quan đến tư thế hoặc hoạt động và nó là chỉ điểm của chứng tăng phản xạ cơ bức niệu hoặc loạn chức năng cơ thắt. Các bệnh viêm nhiễm hoặc bệnh của bàng quang có căn nguyên thần kinh hay kết hợp với sự mất chủ động do thúc bách.

D. Mất chủ động do tràn dòng nước tiểu

Ứ nước tiểu mạn tính có thể dẫn đến mất chủ động do tràn nước tiểu. Mất chủ động do bàng quang bị giãn căng mạn tính khi nhận thêm một lượng nước tiểu gia tăng, do đó chỉ cần một áp lực trong bàng quang vượt quá sức cản đầu ra cũng làm cho một lượng nước tiểu chảy ra ngoài.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khai thác bệnh sử và tiền sử là bước quan trọng nhất trong đánh giá mất chủ động tiểu tiện. Nhật ký bài tiết do người bệnh chuẩn bị cũng có thể hỗ

trợ cho đánh giá này. Thăm khám thực thể là quan trọng để loại trừ lỗ rò trong các trường hợp mất chủ động hoàn toàn, loại trừ các bất thường do thần kinh trong các trường hợp mất chủ động do thúc bách (tính co thắt, tính lỏng lẻo, trương lực cơ thắt trực tràng) hoặc loại trừ việc bàng quang bị căng trong các trường hợp mất chủ động do tràn dòng nước tiểu. Khám trực tràng sẽ cho thấy chức năng chung của sàn chậu. Trương lực hậu môn bình thường cho thấy cơ thắt ngoài còn nguyên vẹn. Hậu môn nâng cao đau cho thấy sàn chậu bị quá thúc. Cơ thắt lỏng lẻo hướng đến thương tổn nơron vận động dưới. Phản xạ hành lang khẳng định thêm sự phối hợp của các nơron vận động dưới. Phản xạ này được khẳng định bởi cảm giác co thắt hậu môn đáp ứng với áp lực qui đầu dương vật hoặc âm vật.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu và cấy nước tiểu là quan trọng để loại trừ nhiễm trùng đường niệu trong các trường hợp mất chủ động do thúc bách. Chức năng thận bất thường có thể phát hiện được trong các trường hợp mất chủ động do tràn nước tiểu. Phim chụp X quang bàng quang có thể cho thấy các vị trí rò. Các phim chụp bàng quang bên khi có gắng sức có thể cho thấy sự sa xuống của cổ bàng quang (cổ bàng quang xuống thấp hơn 1,5cm trong quan sát gắng sức) ở các trường hợp mất tự chủ do stress. Ở những người bệnh nghi ngờ mất tự chủ do tràn dòng nước tiểu thì có thể đánh giá dung lượng nước tiểu cặn sau bài tiết bằng sonde niệu đạo hoặc siêu âm.

C. Các xét nghiệm đặc biệt

Mất chủ động tiểu tiện phụ thuộc vào hai cơ chế bàng quang và cơ thắt; loạn chức năng của một hoặc hai cấu thành đều có thể dẫn đến mất chủ động. Đánh giá niệu động học là có thể đánh giá được cả chức năng bàng quang lẫn chức năng co thắt. Thử nghiệm này được chỉ định ở người bệnh bị mất chủ động từ mức vừa phải đến mức nặng. Trong những trường hợp như thế sẽ loại trừ được những người bị nghi ngờ là có bệnh do căn nguyên thần kinh và những người bị mất chủ động do thúc bách khi có nhiễm trùng và khối u tân sinh.

Dung tích bàng quang, khả năng điều tiết, cảm giác, kiểm soát chủ động, tính co thắt, và đáp ứng với can thiệp bằng thuốc có thể đánh giá được bằng bàng quang kế. Bàng quang kế được tiến hành bằng cách đưa vào bàng quang nước hoặc CO_2 và ghi tự động áp lực bên trong bàng quang.

Trong quá trình đưa nước hoặc CO_2 vào bàng quang, bàng quang bình thường có khả năng duy trì một áp lực thấp, bởi vì thể tích tăng, nhưng giãn

suất cũng tăng. Cảm giác bình thường được đánh giá ban đầu với thể tích < 150ml. Ở đây có một cảm giác mạnh trước khi tiểu tiện. Dung tích bàng quang bình thường ở một người trưởng thành là 350- 500ml. Tiểu tiện bắt đầu được khởi động một cách có ý thức bởi sự thả lỏng sàn chậu và theo sau đó là sự co thắt bàng quang kéo dài. Chức năng bàng quang bình thường sẽ làm rỗng bàng quang hoàn toàn. Các co thắt không bị ức chế trong suốt pha làm đầy bình thường là bất thường và thường kết hợp với một sự thôi thúc bài tiết mãnh liệt. Các nguyên nhân làm giảm thể tích nước tiểu bao gồm: mất chủ động tiểu tiện, nhiễm trùng, viêm bàng quang kẽ, tổn thương do tia xạ, các thương tổn nơron vận động trên, và các biến đổi sau mổ. Dung tích bàng quang tăng gặp trong tắc nghẽn đường niệu mạn tính, các thương tổn nơron thần kinh dưới, và các bệnh lý thần kinh cảm giác.

Các đáp ứng với các thuốc thông thường trong bàng quang kế sẽ giúp khẳng định chẩn đoán và xúc tiến điều trị thích hợp. Mất sự co cơ bức niệu thỏa đáng có thể thứ phát sau giảm chức năng cơ bàng quang hoặc do sự làm đầy không đủ. Chức năng tạo mô cơ có thể được đánh giá bằng bethanechol, chlorid, một thuốc chống phó giao cảm. Mất đáp ứng với bethanechol đường tĩnh mạch hướng đến thương tổn cơ bên trong. Trái lại, đáp ứng tăng gợi đến một thương tổn thần kinh vận động dưới.

Đánh giá chức năng cơ thắt là cần thiết trong đánh giá mất chủ động tiểu tiện. Đánh giá cơ thắt niệu mang tính nghi thức hơn có thể được thực hiện bởi việc sử dụng tiết diện kế niệu đạo, điện cơ đồ, hoặc các nghiên cứu có truyền hình kết hợp.

Điều trị

A. Mất chủ động hoàn toàn

Mất chủ động thực sự là do các bất thường giải phẫu hoặc là bẩm sinh hoặc là mắc phải. Các thiếu hụt bẩm sinh bao gồm cả bàng quang lộn ra, các lỗ niệu quản lạc chỗ, túi thừa niệu đạo; các thương tổn mắc phải như các lỗ rò bàng quang- âm đạo đòi hỏi phải hiệu chỉnh bằng phẫu thuật. Các thương tổn cơ thắt sau cắt tuyến tiền liệt có thể được xử trí bằng phẫu thuật tái tạo (tái tạo cổ bàng quang), tiêm chất tạo keo quanh niệu đạo, hoặc thay thế bằng một cơ thắt nhân tạo.

B. Mất chủ động do stress

Ở người bệnh bị mất chủ động tiểu tiện do stress, cổ bàng quang sẽ sa xuống dưới phần giữa của khớp mu khi quan sát trên phim chụp X quang

nghiêng lúc có stress. Các thăm dò niệu động học thường cho thấy độ dài niệu đạo chức năng bị ngắn, áp lực đóng niệu đạo giảm, sự gia tăng nhỏ của áp lực đóng khi có các hoạt động stress, áp lực và độ dài niệu đạo giảm khi ở vị trí đứng thẳng, và áp lực đóng giảm khi bàng quang đầy.

Nếu phát hiện được có giảm estrogen âm đạo hoặc niệu đạo sẽ cần dùng các loại kem estrogen bôi tại chỗ. Các trường hợp nhẹ có thể điều trị nội khoa bằng các thuốc nhằm làm tăng sức kháng niệu đạo (phenylpropanolamin, 50mg uống hàng ngày). Điều trị phẫu thuật xoay quanh việc đặt lại cổ bàng quang vào vị trí giải phẫu thích hợp của nó, cho phép áp lực tăng trong bụng được dẫn truyền đến cả bàng quang và cổ bàng quang. Các thủ thuật này cũng làm dài cả niệu đạo. Các tiếp cận qua âm đạo hoặc trên xương mu (thủ thuật cố định túi cùng bàng quang - niệu đạo) có thể đẩy cổ bàng quang vào vị trí thích hợp. Phẫu thuật thường thành công.

C. Mất chủ động do thúc bách

Căn nguyên của mất chủ động do thúc bách bao gồm cả tính mất ổn định của niệu đạo hoặc cơ bức niệu hoặc sự kết hợp của các cơ chế này. Điều trị bằng nội khoa thích hợp hơn là phẫu thuật. Các thuốc có hiệu quả bao gồm thuốc chống co thắt (oxybutinin, 5mg uống ba lần mỗi ngày), thuốc kháng cholinergic (propanthelin 15 mg uống ba lần mỗi ngày), hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng (imipramin, 25- 75mg uống vào lúc đi ngủ).

D. Mất chủ động do tràn dòng nước tiểu

Đặt một ống thông niệu đạo vừa có giá trị chẩn đoán vừa có giá trị điều trị trong trường hợp cấp. Điều trị hơn nữa phải tập trung vào bệnh lý nền. Nam giới có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có thể được điều trị bằng liệu pháp nội khoa, cắt tuyến tiền liệt hoặc các thủ thuật mới hơn và ít xâm nhập hơn (xem ở dưới). Người bệnh bị hẹp niệu đạo có thể được điều trị bằng thủ thuật mở thông niệu đạo trực tiếp bên trong hoặc tạo hình niệu đạo mở. Các căn nguyên có nguyên do thần kinh (co thắt cơ thắt ngoài) thì có thể xử trí bằng các chế độ đặt ống thông ngắt quãng có hoặc không có liệu pháp dược.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CƯƠNG CỨNG NAM GIỚI VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG SINH DỤC

Bất lực được định nghĩa là việc mất một cách dai dẳng khả năng duy trì độ cương dương vật với giảm độ cứng để cho phép sinh hoạt tình dục. Tình trạng này ảnh hưởng tới 10 triệu nam giới Mỹ và tỷ lệ mới mắc bệnh tương quan cả với tuổi. Khoảng 25% nam giới trên 65 tuổi bị bất lực. Hầu hết các nguyên nhân của rối loạn cương cứng ở nam giới có nguyên nhân thực thể hơn là nguyên nhân tâm lý. Sự cương cứng bình thường của nam giới là hiện tượng thần kinh mạch máu dựa vào sự toàn vẹn của thần kinh tự động và thần kinh thân thể cung cấp cho dương vật, cơ vân và cơ trơn của thể hang và đáy chậu, và được cấp máu từ hai động mạch sinh dục. Sự cương cứng được đẩy nhanh và duy trì bởi sự tăng dòng máu động mạch, giãn cơ trơn của các xoang trong các thể của dương vật và tăng sức căng tĩnh mạch. Sự co các cơ hành hang và cơ ngồi hang dẫn đến sự cứng hơn nữa của dương vật. Sự dẫn truyền thần kinh khởi xướng quá trình này chưa được xác định một cách chắc chắn, dù nitric oxid, chuỗi polypeptid ruột hoạt mạch, acetylcholin và các prostaglandin đều được coi như là khởi xướng hoặc góp phần gây cương cứng ở nam giới.

Rối loạn chức năng sinh dục nam có thể được biểu hiện theo nhiều cách khác nhau và bệnh sử có tính quyết định để phân loại và điều trị hợp lý sau đó. Androgen có ảnh hưởng mạnh mẽ đến ham muốn tình dục ở nam giới. **Mất nhu cầu tình dục** có thể chỉ ra thiếu hụt androgen do bệnh của vùng dưới đồi, tuyến yên hoặc tinh hoàn. Mức testosteron và gonadotropin trong huyết thanh có thể giúp xác định vị trí bị bệnh.

Mất cương cứng có thể do các nguyên nhân động mạch, tĩnh mạch, thần kinh hoặc tâm sinh. Các bệnh đang mắc có thể làm ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ chế. Ngoài ra, có nhiều loại thuốc, đặc biệt là các thuốc hạ áp, đi kèm với rối loạn chức năng cương cứng. Các thuốc hủy giao cảm trung ương (methyldopa, clonidin, reserpin) có thể dẫn đến mất cương cứng, trong khi các thuốc làm giãn mạch, thuốc chẹn alpha, và các thuốc lợi niệu hiếm khi làm thay đổi sự cương cứng. Các thuốc chẹn beta và spironolacton có thể dẫn đến mất nhu cầu tình dục. Điều quan trọng là cần xác định xem bệnh nhân có bất kỳ sự cương cứng bình thường nào không, như vào buổi sáng sớm hoặc trong lúc ngủ. Nếu có sự cương cứng bình thường thì ít khả năng là nguyên nhân thực thể. Mất sự cương cứng từ từ sau một thời gian gợi ý

nhiều hơn đến nguyên nhân thực thể. **Không xuất tinh** (thiếu tinh dịch trong khi phóng tinh) có thể do có một vài rối loạn. **Xuất tinh ngược**, có thể xảy ra như là hậu quả của một rối loạn cơ học ở cổ bàng quang nhất là sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo hoặc cắt dây thần kinh giao cảm hoặc như là hậu quả của các thuốc (thuốc chẹn alpha), đái tháo đường, tia xạ vùng chậu hoặc phẫu thuật sau màng bụng. Thiếu hụt androgen cũng có thể dẫn đến không xuất tinh do giảm lượng dịch tiết của tuyến tiền liệt và túi tinh. Nếu nhu cầu tình dục và sự cương cứng còn toàn vẹn thì **mất cực khoái** thường có nguồn gốc tâm lý. **Xuất tinh sớm** thường là rối loạn có liên quan đến lo âu và hiếm khi có nguyên nhân thực thể. Bệnh sử có thể giải thích là có bạn tình mới, những mong muốn quá đáng về hoạt động tình dục hoặc rối loạn xúc cảm.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Bất lực nên được phân biệt một cách rõ ràng với các vấn đề xuất tinh, ham muốn tình dục và cực khoái. Nên chú ý đến mức độ của rối loạn chức năng (mạn tính, đôi khi hoặc tình thế) cũng như thời gian của rối loạn chức năng. Bệnh sử nên bao gồm các câu hỏi về tăng lipid huyết, tăng huyết áp, bệnh thần kinh, đái tháo đường, suy thận, các rối loạn tuyến thượng thận và tuyến giáp. Chấn thương vùng chậu hoặc phẫu thuật mạch máu ngoại vi hoặc vùng chậu cũng có thể làm tăng nguy cơ bị bất lực. Ghi lại đầy đủ thuốc đã sử dụng và khoảng 25% các trường hợp rối loạn chức năng sinh dục có thể có liên quan với thuốc. Sử dụng rượu, thuốc lá, và các thuốc tiêu khiển cũng nên được ghi lại vì mỗi loại này đều đi kèm với sự gia tăng nguy cơ rối loạn chức năng sinh dục.

Trong quá trình khám thực thể, nên đánh giá các đặc tính sinh dục phụ. Nên khám cả thần kinh và mạch máu ngoại vi. Khám cả vận động, cảm giác cũng như sờ nắn và đếm nhịp mạch ở chân. Nên khám vùng sinh dục, chú ý tới sự hiện hữu của sẹo dương vật hoặc hình thành mảng (bệnh Peyronie) và bất kỳ bất thường nào trong kích thước hoặc mật độ của một trong hai tinh hoàn. Cần khám cả tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Đánh giá cận lâm sàng nên được hạn chế và bao gồm công thức máu toàn phần, phân tích nước tiểu, lipid, xác định testosteron, glucose và prolactin

trong huyết thanh. Những bệnh nhân có bất thường về testosteron hoặc prolactin cần được đánh giá sâu hơn bằng định lượng FSH, LH huyết thanh, và khuyên tư vấn nội tiết.

C. Các xét nghiệm đặc biệt

Xét nghiệm sâu hơn dựa vào các mục đích của bệnh nhân. Những bệnh nhân chỉ chấp nhận các cách điều trị không gây chảy máu có thể được đề nghị dùng liệu pháp thuốc hoặc dụng cụ co thắt chân không sẽ được đưa ra ở dưới. Hầu hết bệnh nhân trải qua sự đánh giá sâu hơn bằng cách tiêm trực tiếp các chất hoạt mạch vào dương vật. Những chất như vậy (prostaglandin E_1, papaverin, hoặc kết hợp những thuốc này) sẽ gây cương cứng khi hệ mạch toàn vẹn. Những bệnh nhân có đáp ứng với sự cương cứng dương vật thì không cần đánh giá mạch máu sâu hơn nữa. Tuy nhiên, bất lực tâm sinh hoặc thực thể được phân biệt bằng cách sử dụng thử nghiệm cương cứng dương vật ban đêm và tần số cũng như độ cương cứng được ghi lại bằng một dụng cụ đơn giản gắn vào dương vật trước khi đi ngủ. Những bệnh nhân bất lực tâm sinh sẽ có sự cương cứng về đêm với tần số và độ cứng thích hợp.

Thử nghiệm mạch máu bổ sung được chỉ định ở những bệnh nhân không đạt được cương cứng khi tiêm các chất hoạt mạch với những nỗ lực tăng liều hoặc kết hợp thuốc và nên xem xét tới phẫu thuật tái tạo mạch máu. Đường kính và dòng máu trong các động mạch hang có thể được đánh giá bằng cách sử dụng siêu âm hai chiều. Những bệnh nhân có giảm dòng chảy động mạch mà không có bệnh mạch máu ngoại vi (như ở những bệnh nhân bị chấn thương vùng chậu) là thích hợp cho chụp mạch vùng chậu trước khi phẫu thuật tái tạo động mạch theo kế hoạch. Những bệnh nhân có dòng chảy động mạch bình thường nên được nghi ngờ đến rò rỉ tĩnh mạch. Xét nghiệm sâu hơn trong nhóm này có thể bao gồm đo xoang hang (đánh giá dòng máu cần thiết để duy trì sự cương cứng) và chụp X quang xoang hang (xét nghiệm cản quang dương vật để xác định vị trí và mức độ của rò rỉ tĩnh mạch).

Điều trị

Hầu hết nam giới bị rối loạn chức năng cương cứng có thể được xử trí một cách thành công bằng một trong những cách tiếp cận phác họa dưới đây. Nam giới bị rối loạn chức năng sinh dục không do nguyên nhân thực thể có thể có hiệu quả khi áp dụng liệu pháp sinh dục hướng về hành vi.

A. Thay thế hormon

Tiêm testosteron (200mg tiêm trong cơ mỗi 3 tuần) hoặc miếng dán tại chỗ (2,5- 6mg/ngày) được đề nghị cho nam giới bị thiếu hụt androgen đã qua đánh giá nội tiết như ở trên và những bệnh nhân được loại trừ ung thư tuyến tiền liệt bằng sàng lọc PSA và khám trực tràng bằng tay.

B. Dụng cụ co thắt chân không

Dụng cụ co thắt chân không là dụng cụ hình trụ đưa dương vật vào trạng thái cương bằng cách gây chân không trong hình trụ. Một khi đã đạt được độ cương thích hợp, một dụng cụ co thắt bằng cao su hoặc băng được đặt quanh phía gần của dương vật để ngăn ngừa mất cương cứng và dụng cụ hình trụ được lấy ra.

Những dụng cụ này là thích hợp cho bệnh nhân có các rối loạn mạch máu của dương vật và những bệnh nhân không đạt được sự cương cứng thích hợp khi tiêm các chất hoạt mạch. Các biến chứng là hiếm xảy ra.

C. Liệu pháp hoạt mạch

Tiêm trực tiếp các prostaglandin hoạt mạch vào dương vật là cách điều trị có thể chấp nhận ở hầu hết nam giới bị bất lực. Những mũi tiêm này được thực hiện bằng cách dùng xilanh tuberculin. Nền và hai bên của dương vật là vị trí được sử dụng để tiêm nhằm tránh gây tổn thương sự cấp máu bề mặt ở phía trước. Các biến chứng là hiếm và bao gồm hoa mắt, chóng mặt, đau tại chỗ, xơ hóa và nhiễm trùng tại chỗ. Sự cương cứng kéo dài cần phải hút máu và tiêm epinephrin và phenylephrin để làm xẹp dương vật rất hiếm xảy ra. Cơ chế của sự phân bố các prostaglandin hoạt mạch qua thuốc đạn đặt niệu đạo đã được phát triển và thu được những kết quả đáng khích lệ.

Sildenafil (Viagra), một chất ức chế phosphodiesterase, được sử dụng rộng rãi từ đầu năm 1998. Bằng cách ức chế phosphodiesterase, một loại men ức chế sự cương cứng, sildenafil cho phép GMP hoạt động không đối ngược nhau. Thường thì sự giải phóng qua trung gian nitric oxid từ các thần kinh đối giao cảm và nội mô tạo ra thành phần này, và sự kéo dài thời gian bán hủy của thuốc dẫn đến sự duy trì dòng máu vào dương vật cương cứng. Liều khuyên dùng là 50 mg, dùng 1 giờ trước khi hoạt động tình dục và có tác dụng tối đa lúc 2 giờ. Thuốc không ảnh hưởng đến nhu cầu tình dục hoặc cương đau dương vật nhưng tác dụng phụ trợ trên các nitrat có thể dẫn đến giảm tiền gánh tim trầm trọng và giảm huyết áp. Vì vậy, chống chỉ định dùng thuốc cho những bệnh nhân đang dùng nitroglycerin. Bệnh xơ vữa động mạch ở hệ động mạch chủ làm giảm tác dụng của thuốc.

D. Dương vật giả

Các dụng cụ giả có thể được cấy trực tiếp vào trong hai thể của dương vật. Những dụng cụ như vậy có thể cứng, dễ uốn và có thể bơm phồng. Mỗi dụng cụ được sản xuất theo những kích thước và đường kính khác nhau. Loại có thể bơm phồng có hình dạng thẩm mỹ hơn nhưng có thể đi kèm với khả năng cao hơn có những sai sót về mặt cơ học.

E. Tái tạo mạch máu

Những bệnh nhân có các rối loạn hệ động mạch là thích hợp cho các dạng khác nhau của tái tạo động mạch, bao gồm khai thông động mạch và nong bằng bóng đối với bít động mạch phía gần và các thủ thuật cầu nối động mạch sử dụng các mẫu động mạch (thượng vị) hoặc tĩnh mạch (tĩnh mạch lưng sâu) đối với bít đầu xa. Những bệnh nhân có các rối loạn tắc tĩnh mạch có thể được xử trí bằng cách thắt các tĩnh mạch (tĩnh mạch lưng sâu hoặc tĩnh mạch liên lạc) hoặc gốc của thể hang. Thử nghiệm với các thủ thuật tái tạo mạch còn hạn chế và nhiều bệnh nhân đã điều trị như vậy vẫn không đạt được sự cương cứng.

VÔ SINH NAM

Vô sinh tiên phát ảnh hưởng tới 15- 20% các cặp vợ chồng. Khoảng 1/3 các trường hợp là do nam giới, 1/3 các trường hợp là do nữ giới và 1/3 còn lại là kết hợp cả hai. Vì vậy điều quan trọng đặc biệt là phải đánh giá đồng thời cả người vợ. Đánh giá lâm sàng được tiến hành sau 6 tháng sinh hoạt tình dục không dùng biện pháp bảo vệ. Bệnh sử và khám thực thể kỹ lưỡng là yếu tố quyết định trong đánh giá vô sinh nam. Về mặt nội tiết và phân tích tinh dịch chi tiết (tinh dịch đồ) là nền tảng của các khám phá xét nghiệm. **Ít tinh trùng** là dưới 20 triệu tinh trùng/ml tinh dịch; **không có tinh trùng** là không có tinh trùng. Vì quá trình tạo tinh trùng mất khoảng 74 ngày nên điều quan trọng là phải đánh giá lại sau 3 tháng.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh sử bao gồm các yếu tố tác động tới tinh hoàn trước đó (xoắn vặn, tinh hoàn ẩn, chấn thương), nhiễm trùng (viêm tinh hoàn quai bị, viêm mào tinh hoàn), các yếu tố môi trường (quá nóng, tia xạ, hoá trị liệu), sử dụng các thuốc (các steroid đồng hoá, cimetidin và spironolacton)có thể ảnh hưởng đến sinh tinh trùng; phenytoin có thể làm giảm FSH; sulfasalazin và

nitrofurantoin ảnh hưởng đến sự di động của tinh trùng), và rượu, cần sa. Những thói quen sinh dục, tần suất và thời gian giao hợp, sự dụng bôi trơn, và khả năng sinh đẻ trước đó của bạn tình là quan trọng. Mất nhu cầu tình dục và đau đầu hoặc rối loạn thị lực có thể chỉ ra u tuyến yên. Tiền sử nội khoa hoặc phẫu thuật có thể cho biết bệnh tuyến giáp hoặc bệnh gan (những bất thường của sản sinh tinh trùng), bệnh thần kinh do đái tháo đường (xuất tinh ngược), tia xạ vùng chậu hoặc phẫu thuật sau màng bụng (không có tinh dịch thứ phát do tổn thương thần kinh giao cảm), hoặc phẫu điều trị thoát vị (tổn thương mạch ống tinh hoặc cung cấp máu tinh hoàn).

Khám thực thể nên chú ý đặc biệt đến các biểu hiện của nhược năng sinh dục: các đặc tính sinh dục phụ thứ phát không phát triển, sự phân bố lông kiểu nam giảm (nách, cơ thể, mặt và mu), các tỷ lệ xương dạng của người bị hoạn (sải tay lớn hơn chiều cao 5cm, tỷ lệ thân trên và thân dưới < 1), chứng vú to nam giới. Nên đánh giá cẩn thận các thông phần của bìu. Cần chú ý tới kích thước tinh hoàn (kích thước tinh hoàn bình thường khoảng 4,5x2,5cm, thể tích 18ml). Nên tìm kiếm giãn tĩnh mạch thừng tinh trong tư thế đứng và đôi khi chỉ có thể đánh giá bằng nghiệm pháp Valsalva. Nên sờ mạnh ống tinh, mào tinh hoàn và tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Nên phân tích tinh dịch sau 72 giờ kiêng không sinh hoạt tình dục. Nên phân tích mẫu tinh dịch trong vòng 1 giờ sau thu thập. Nồng độ tinh trùng bất thường là < 20 triệu/ml. Thể tích tinh dịch bình thường là 1,5- 5ml (thể tích <1,5ml có thể dẫn đến không đủ chất đệm của độ acid âm đạo và có thể do xuất tinh ngược hoặc thiếu hụt androgen). Độ di động tinh trùng và hình thái tinh trùng bình thường là khi có 50- 60% tinh trùng di động và hơn 60% có hình thái bình thường. Sự di động bất thường có thể do các kháng thể kháng tinh trùng hoặc nhiễm trùng. Hình thái bất thường có thể do giãn tĩnh mạch thừng tinh, nhiễm trùng hoặc tiền sử phơi nhiễm.

Đánh giá về mặt nội tiết nên được tiến hành nếu số lượng tinh trùng thấp hoặc nếu trên lâm sàng (bệnh sử và khám thực thể) nghi ngờ có nguồn gốc nội tiết. Xét nghiệm có thể bao gồm FSH, LH và testosteron huyết thanh. Mức FSH, LH tăng và testosteron giảm (nhược năng sinh dục- ưu năng hướng sinh dục) kèm theo suy tinh hoàn nguyên phát và thường không thể chữa được. FSH và LH thấp cùng với testosteron thấp gặp trong suy tinh hoàn thứ phát (nhược năng sinh dục- nhược năng hướng sinh dục) và có thể có nguồn gốc ở vùng dưới đồi hoặc tuyến yên. Những thiếu hụt này có thể điều chỉnh được. Nên kiểm tra prolactin huyết thanh để loại trừ u tuyến yên tiết prolactin.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể xác định được giãn tĩnh mạch thừng tinh tiềm lâm sàng. Chụp mạch có thể cần đến ở những bệnh nhân nghi ngờ tắc nghẽn ống dẫn tinh.

D. Các xét nghiệm đặc biệt

Những bệnh nhân không có tinh trùng cần lấy mẫu nước tiểu sau thủ dâm làm ly tâm và phân tích tìm tinh trùng để loại trừ xuất tinh ngược. Những bệnh nhân không có tinh trùng hoặc những bệnh nhân có thể tích tinh dịch < 1ml thì nên đo mức fructose trong mẫu tinh dịch. Fructose được tạo ra trong túi tinh và nếu không có trong mẫu tinh dịch thì gợi ý là có tắc nghẽn ống phóng tinh.

Điều trị

A. Các phương pháp chung

Hướng dẫn thời gian giao hợp thích hợp trong mối liên quan với chu kỳ phóng noãn của người vợ cũng như tránh dùng các chất bôi trơn diệt tinh trùng. Trong các trường hợp phơi nhiễm với chất độc hoặc các yếu tố liên quan đến các thuốc, thì nên loại bỏ các yếu tố đó. Những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu sinh dục đang hoạt động thì nên được điều trị bằng các kháng sinh thích hợp.

B. Liệu pháp nội tiết

Nhược năng sinh dục - nhược năng hướng sinh dục có thể được điều trị bằng gonadotropin màng đệm một khi bệnh tuyến yên nguyên phát được loại trừ hoặc điều trị. Liều thường dùng là 2000 UI tiêm trong cơ 3 lần/ tuần. Nếu số lượng tinh trùng không tăng sau 12 tháng, thì nên bắt đầu liệu pháp FSH. Menotropin (Pergonal) sẵn có dạng trộn sẵn trong lọ thủy tinh 75 UI FSH và 75 UI LH. Liều thường dùng từ 1/2- 1 lọ tiêm trong cơ 3 lần/ tuần.

C. Liệu pháp xuất tinh ngược

Những bệnh nhân ít tinh trùng thì xuất tinh ngược có thể có hiệu quả khi dùng thuốc chủ vận alpha- adrenergic (pseudoephedrin, 60mg uống 3 lần/ ngày) hoặc imipramin (25 mg uống 3 lần/ngày). Khi dùng thuốc thất bại thì có thể lấy nước tiểu sau thủ dâm để thụ tinh trong tử cung hoặc xuất tinh điện trong những trường hợp không xuất tinh.

D. Giãn tĩnh mạch thừng tinh

Các cách tiếp cận phẫu thuật giãn tĩnh mạch thừng tinh có thể được tiến hành qua bìu, bẹn hoặc soi ổ bụng. Gần đây hơn, cách tiếp cận chụp mạch qua da đã phát triển tránh nhu cầu sử dụng thuốc mê.

E. Tắc nghẽn ống dẫn

Mức độ tắc nghẽn phải được phác họa qua chụp mạch trước điều trị bằng phẫu thuật. Tắc nghẽn cơ học ống phóng tinh có thể được điều chỉnh bằng cách cắt qua niệu đạo và mở nắp các ống trong niệu đạo tuyến tiền liệt. Tắc nghẽn mạch máu ống dẫn tinh được xử trí tốt nhất bằng phẫu thuật vi mạch và có thể nối hai đầu ống dẫn tinh hoặc mở thông ống tinh- mào tinh.

F. Các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản

Những tiến bộ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có thể cung cấp các phương pháp thay thế cho những bệnh nhân bị thất bại khi dùng các phương pháp khác trong điều trị giảm số lượng và sự di động của tinh trùng. Những phương pháp như vậy bao gồm bơm tinh trùng vào buồng tử cung, thụ tinh trong ống nghiệm và chuyển giao tử vào vòi trứng.

TĂNG SẢN TUYẾN TIỀN LIỆT LÀNH TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm áp lực và khẩu kính của dòng nước tiểu.
- Tiểu đêm.
- Thể tích nước tiểu còn lại sau khi đi tiểu cao.
- Tăng urê huyết và ứ nước tiểu (đôi khi).

Nhận định chung

Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là một rối loạn phổ biến và tỷ lệ mới mắc tương quan với tuổi. Tỷ lệ bệnh học của bệnh trên giải phẫu tử thi xấp xỉ 20% ở nam giới 41- 50 tuổi và tới trên 80% ở nam giới trên 80 tuổi. Mặc dù bằng chứng lâm sàng của bệnh ít phổ biến bằng nhưng các triệu chứng của sự tắc nghẽn do tuyến tiền liệt cũng liên quan với tuổi. Ở tuổi 55, khoảng 25% nam giới có các triệu chứng tắc nghẽn bài tiết nước tiểu. Ở tuổi 75 khoảng 50% nam giới phàn nàn là có giảm áp lực và khẩu kính của dòng nước tiểu.

Nguyên nhân chưa được hiểu rõ nhưng dường như là đa yếu tố và chịu sự kiểm soát của nội tiết. Tuyến tiền liệt bao gồm chất đệm và biểu mô mà mỗi một thành phần này hoặc cả hai có thể nảy sinh các hoạt động tăng sản và các triệu chứng đi kèm với tăng sản tuyến. Quả thực cả hai thành phần của tuyến đều là mục tiêu của xử trí y học. Trong khi ung thư tuyến tiền liệt bắt đầu từ vùng ngoại vi của tuyến thì tăng sản lành tính lại bắt đầu ở quanh niệu đạo và vùng chuyển tiếp. Bệnh sử tự nhiên hoàn toàn có thể thay đổi và số lượng lớn bệnh nhân có thể nhận thấy cải thiện hoặc ổn định các triệu chứng theo thời gian.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có thể có các triệu chứng bài tiết kích thích và tắc nghẽn. Các triệu chứng tắc nghẽn bao gồm giảm áp lực và khẩu kính dòng nước tiểu, dòng nước tiểu ngắt quãng, và lưỡng lự đi tiểu. Các triệu chứng kích thích có thể là hậu quả của rối loạn chức năng bàng quang, bao gồm đi tiểu thường xuyên, tiểu đêm và tiểu gấp. Các triệu chứng có thể được định lượng bằng sự phân loại theo điểm khác nhau để có thể giúp trong việc lựa chọn bệnh nhân với các cách điều trị khác nhau và đánh giá sự đáp ứng của họ với cách điều trị đó. Thăm trực tràng bằng tay có thể phát hiện sự phì đại cục bộ hoặc đồng nhất của tuyến. Vùng cứng cục bộ có thể chỉ ra tình trạng ác tính hơn là sự tăng sản lành tính của tuyến và sự đánh giá sâu hơn (siêu âm qua trực tràng và có thể là sinh thiết) được chỉ định ở những bệnh nhân này. Thể tích của tuyến ước tính qua thăm trực tràng bằng tay không thể hướng dẫn cho việc điều trị vì kích thước của tuyến ước tính theo cách này không tương quan với các triệu chứng hoặc dấu hiệu của bệnh hoặc nhu cầu điều trị. Nên thăm khám bụng dưới để đánh giá mật độ bàng quang căng ứ nước tiểu có thể xảy ra khi không có các triệu chứng. Khám thần kinh đánh giá các rễ thần kinh cũng có ích.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Urê nitơ và creatinin huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân có thể tích còn lại sau tiểu tiện cao và giảm chức năng thận. Nên phân tích nước tiểu để loại trừ nhiễm trùng hoặc huyết niệu đi kèm. Thường đánh giá kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) để làm tăng độ nhạy của việc xác định ung thư tuyến mặc dù PSA có tăng trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch để đánh giá ở nam giới có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Tăng đáy bàng quang, tạo bè và dầy bàng quang, hình thành túi thừa, tăng niệu quản xa và làm rỗng bàng quang kém có thể được quan sát. Bằng chứng của thận ứ nước xảy ra ít phổ biến hơn. Tuy nhiên, chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch là bình thường ở đa số bệnh nhân và nên làm cho những bệnh nhân có huyết niệu hoặc khi nghi ngờ bệnh đường niệu trên. Chụp phim bụng thông thường có thể phát hiện sỏi calci hệ tiết niệu và siêu âm có thể được sử dụng để đánh giá những thay đổi ở bàng quang hoặc đường niệu trên. Ngoài ra, thể tích tuyến tiền liệt được xác định. Tuy nhiên, kỹ thuật ghi hình là không cần thiết ở những bệnh nhân có các triệu chứng từ nhẹ đến vừa và phân tích nước tiểu, creatinin huyết thanh, khám thực thể bình thường.

D. Đánh giá áp lực niệu

Đo dòng nước tiểu có lẽ là kỹ thuật đo áp lực niệu hữu ích nhất để đánh giá sự tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Tốc độ dòng nước tiểu tối đa thường được ghi lại và phương pháp như vậy chỉ đáng tin cậy nếu tổng thể tích bài tiết > 150ml. Hầu hết các nhà niệu học đều đồng ý rằng tốc độ dòng nước tiểu tối đa < 10ml/giây là có tắc nghẽn bàng quang. Đánh giá áp lực niệu chi tiết hơn được chỉ định cho những bệnh nhân có các rối loạn thần kinh đã biết; ở những bệnh nhân rất trẻ và ở những bệnh nhân có các triệu chứng chủ yếu là kích thích hơn là tắc nghẽn.

E. Soi bàng quang niệu đạo

Soi bàng quang niệu đạo là thủ thuật gây chảy máu và nên được tiến hành khi chẩn đoán chưa chắc chắn và đôi khi là ở những bệnh nhân đang được đánh giá để áp dụng cách điều trị mới. Khi phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt được chỉ định thì nên tiến hành soi bàng quang niệu đạo ngay trước khi làm phẫu thuật.

Chẩn đoán phân biệt

Các triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính có thể do các rối loạn khác gây tắc nghẽn chỗ thoát của bàng quang gây ra như: hẹp niệu đạo, co thắt cổ bàng quang, sỏi bàng quang và ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư bàng quang. Nhiễm trùng tiết niệu có thể dẫn đến các triệu chứng bài tiết kích thích. Bệnh thần kinh có thể dẫn đến các rối loạn bài tiết và nên được xem xét ở những bệnh nhân có tiền sử bị những bệnh này và ở những bệnh nhân có kết quả khám thần kinh bất thường.

Đánh giá chẩn đoán và điều trị

Những hướng dẫn thực hành lâm sàng gần đây đã được đơn giản bớt trong việc đánh giá và điều trị những bệnh nhân bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (hình 6- 11). Hầu hết bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính có thể được tiếp cận sử dụng những hướng dẫn này. Tuy nhiên, những hướng dẫn này không được áp dụng cho tất cả bệnh nhân, như những bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật cao hơn vì có bệnh nội khoa đi kèm.

Bệnh sử chi tiết tập trung vào hệ tiết niệu được bổ sung bằng khám thực thể bao gồm khám tuyến tiền liệt qua thăm trực tràng bằng tay và tập trung khám thần kinh. Sau đó tiến hành phân tích nước tiểu và xác định creatinin huyết thanh. Đánh giá PSA được xem xét một cách tùy ý. Mặc dù thử nghiệm PSA sẽ làm tăng khả năng xác định ung thư tuyến tiền liệt, nhưng có sự chồng lên nhau có ý nghĩa trong những giá trị của PSA giữa những bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và ung thư tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán hình ảnh đường niệu trên, bàng quang kế và nội soi bàng quang niệu đạo hiếm khi được chỉ định. Đo áp lực dòng nước tiểu và đánh giá thể tích nước tiểu còn lại sau khi tiểu tiện là tùy ý và chỉ nên xem xét trong những trường hợp được lựa chọn.

Những bệnh nhân có ứ đọng nước tiểu ngoan cố hoặc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt dẫn đến nhiễm trùng đường niệu tái phát, huyết niệu dai dẳng hoặc tái phát, sỏi bàng quang, và thiểu năng thận là thích hợp cho chỉ định phẫu thuật tuyến tiền liệt. Những bệnh nhân không có các triệu chứng hoặc dấu hiệu này thì được đánh giá theo hệ điểm triệu chứng (chỉ số triệu chứng của Hội niệu học Hoa Kỳ; bảng 6- 4). Những bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ (điểm triệu chứng 0- 7) là thích hợp để theo dõi với việc đánh giá lại theo từng giai đoạn. Những bệnh nhân có các triệu chứng vừa (điểm triệu chứng 8- 19) đến nặng (điểm triệu chứng 20- 35) thì được đề nghị lựa chọn điều trị. Việc này có thể được tạo điều kiện dễ dàng bằng cách đưa cho bệnh nhân những tờ rơi mô tả những nguy cơ và lợi ích thực tiễn của từng lựa chọn điều trị. Bảng 6- 5 ghi lại những kết quả của các lựa chọn điều trị khác nhau. Như đã biết, có sự không chắc chắn kể cả khả năng có một số kết quả.

A. Điều trị nội khoa

Tuyến tiền liệt to ra có thể do tăng sản biểu mô hoặc chất đệm. Xử trí nội khoa có thể nhằm vào một hoặc hai yếu tố. Mức androgen tuyến tiền liệt có vai trò trong tăng sản lành tính và các liệu pháp làm giảm mức andregon sẽ làm giảm kích thước của tuyến và cải thiện các triệu chứng tắc nghẽn. Giảm androgen có thể gây ra sự cảm ứng ở các mức độ khác nhau của trục tinh hoàn- tuyến yên- vùng dưới đồi (bảng 6-6). Tuy nhiên, các phương pháp làm

giảm các mức testosteron lưu hành sẽ gây mất nhu cầu hoạt động tình dục. Tuyến tiền liệt và đáy bàng quang ở người có chứa cả các receptor andrenalin α_1, α_2, và tuyến tiền liệt sẽ đáp ứng co nhỏ với những chất chủ vận như vậy. Khả năng co nhỏ của tuyến được điều hòa chủ yếu bởi các receptor α_1. Chẹn α_1 được cho là dẫn đến sự cải thiện cả về mặt chủ quan và khách quan trong các triệu chứng và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính ở một số bệnh nhân (bảng 6- 7). Các tác dụng phụ liên quan với đối kháng của các receptor α adrenalin. Trong các thử nghiệm có đối chứng placebo, cả finasterid và thuốc chẹn chọn lọc α_1 có tác dụng ở lượng vừa phải trên bệnh nhân dựa theo điểm triệu chứng, tốc độ dòng nước tiểu và thể tích nước tiểu còn lại. Các tác dụng kéo dài của điều trị như vậy hiện còn chưa rõ. Trong một nghiên cứu thăm dò lớn về tác dụng của điều trị nội khoa kết hợp (chẹn alpha và finasterid) cho thấy thuốc chẹn α có hiệu quả trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, còn finasterid có tác dụng hạn chế. Vì tuyến tiền liệt to ra không phải là tiêu chuẩn nên thuốc chẹn alpha có thể được cho là tốt hơn. Các thuốc chẹn alpha đặc hiệu với các receptor trong tuyến tiền liệt (alpha 1A) được giải phóng và loại thuốc này có tác dụng phụ ở tư thế đứng.

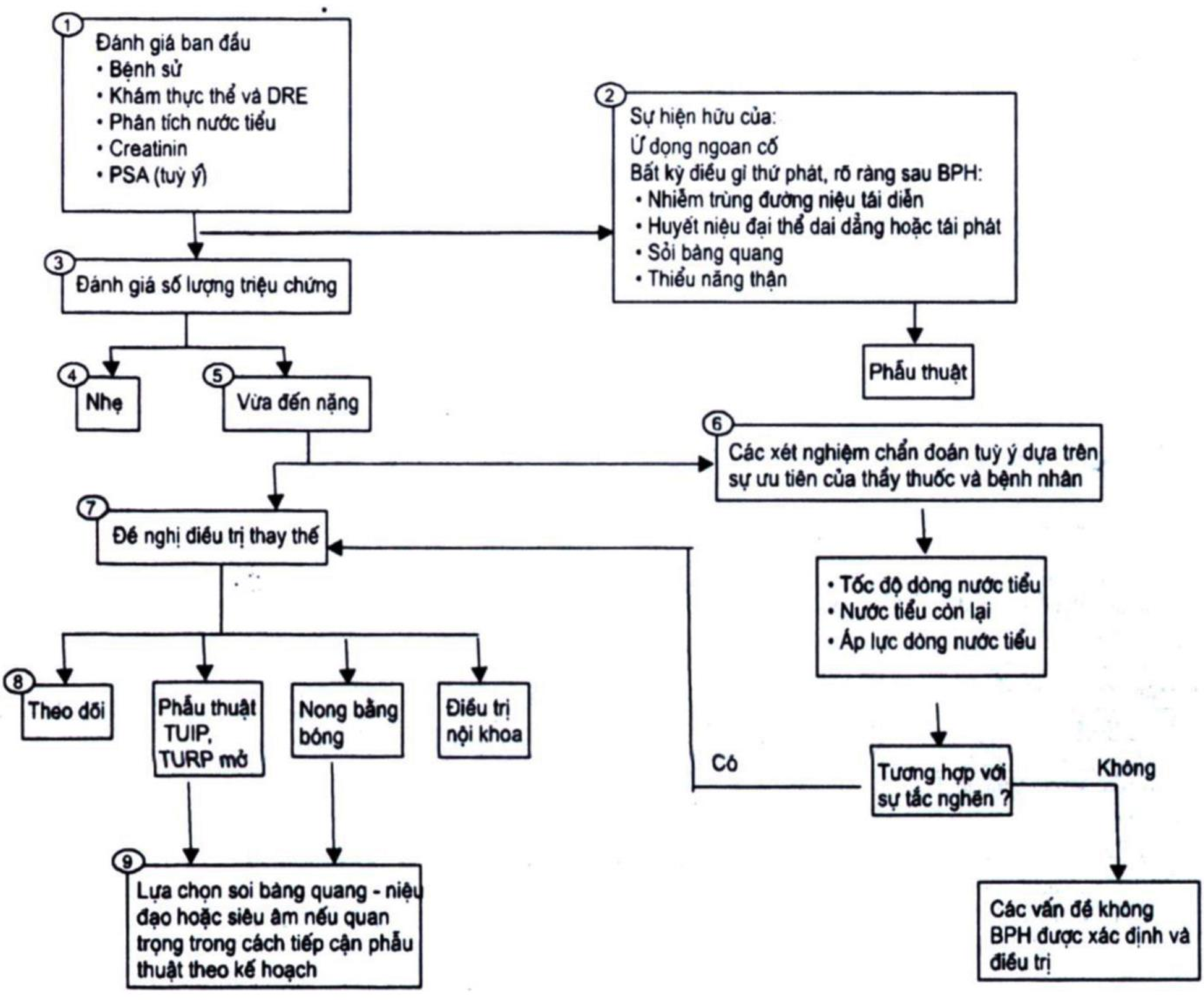
B. Điều trị phẫu thuật

Cắt bỏ mô tuyến tiền liệt có u tuyến gây tắc nghẽn có thể được thực hiện hoặc qua đường rạch hoặc qua niệu đạo. Cắt qua niệu đạo có tỷ lệ tử vong thấp (0,1%), tỷ lệ mắc bệnh trung bình (18%), và khả năng cải thiện rất cao về cả mặt triệu chứng (chủ quan) và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Xuất tinh ngược gặp tới 90% các bệnh nhân sau làm thủ thuật này. Các biến chứng ít xảy ra và bao gồm: co thắt cổ bàng quang (2,7%), hẹp niệu đạo (2,5%) và tiểu tiện không tự chủ (1,7%). Phẫu thuật lại là cần thiết ở dưới 10% nam giới đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo. Cắt bỏ qua niệu đạo cần phải được xem xét kỹ lưỡng hơn vì một vài lý do. Đây là phẫu thuật phổ biến thứ hai ở nam giới trên 60 tuổi và giá của phẫu thuật tăng lên trong những năm gần đây. Nguy cơ tử vong có thể cao hơn ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật qua niệu đạo so với phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt mở. Những lý do cho sự khác biệt này là chưa rõ. Ngoài ra, các lựa chọn điều trị có thể sẵn có và có thể có tỷ lệ bệnh thấp hơn. Liệu các phương pháp điều trị thay thế sẽ là tương đương hoặc tốt hơn thủ thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo đối với việc kiểm soát thời gian tăng sản tuyến tiền liệt lành tính còn chưa rõ.

Nhưng bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính đi kèm với các tuyến nhỏ hơn- đặc biệt ở nam giới trẻ hơn- có thể có tác dụng khi rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo (trans urethral incision of prostate- TUIP). Không mô nào bị cắt bỏ, xuất tinh bình thường được duy trì, và thủ thuật có thể thường được thực hiện với bệnh nhân ngoại trú.

C. Các phương pháp điều trị khác

Có nhiều loại phẫu thuật gây chảy máu tối thiểu đã phát triển và hiện tại được đánh giá cao trong việc xử trí tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Nong bằng bóng được thực hiện một cách dễ dàng nhưng tác dụng của thủ thuật này dường như chỉ là nhất thời. Phẫu thuật laser Holmium hoặc Neodymium- YAG có thể được đưa ra với mô tắc nghẽn dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc quan sát. Mô tuyến tiền liệt có thể được làm khô bằng áp nhiệt vi sóng qua niệu đạo hoặc trực tràng. Đặt lưới nong (stents) trong niệu đạo đã phát triển. Các thử nghiệm so sánh giữa phẫu thuật cắt bỏ qua niệu đạo thường qui và laser chỉ ra sự cải thiện rõ rệt hơn của phương pháp laser về các triệu chứng và đo tốc độ dòng nước tiểu so với cắt bỏ thường qui có tỷ lệ bệnh cao hơn và thời gian nằm viện lâu hơn.



Hình 6- 1. Sơ đồ xử trí tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

BPH: Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (benign prostatic hyperplasia); DRE: Thăm trực tràng bằng tay (digital rectal examination); TUIP: Rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo (transurethral incision of the prostate); TURP: Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo (transurethral resection of prostate).

Bảng 6- 4. Bảng triệu chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính của Hội niệu học Hoa Kỳ

Các câu hỏi được trả lời	Không có tất cả	ít hơn 1 trong 5 lần	ít hơn nửa số lần	Khoảng nửa số lần	Hơn nửa số lần	Hầu như luôn luôn
1. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn cảm thấy bàng quang không rỗng hoàn toàn sau khi đi tiểu xong?	0	1	2	3	4	5
2. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn phải đi tiểu trong vòng 2 giờ sau khi bạn đã đi tiểu xong?	0	1	2	3	4	5
3 Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn nhận thấy phải ngừng đi tiểu và bắt đầu đi tiểu lại một vài lân khi bạn đi tiểu?	0	1	2	3	4	5
4. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn thấy khó mà hoãn tiểu tiện?	0	1	2	3	4	5
5.Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn thấy dòng nước tiểu yếu?	0	1	2	3	4	5
6. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn phải đẩy hoặc cố gắng để bắt đầu tiểu tiện ?	0	1	2	3	4	5
7. Qua một tháng, bạn phải dậy đi tiểu đêm bao nhiêu lần (từ lúc bắt đầu đi ngủ cho tới khi thức dậy vào buổi sáng) ?	0 (không)	1 (một lần)	2 (hai lần)	3 (ba lần)	4 (bốn lần)	5 (năm lần)

Bảng 6- 5. Các kết quả điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính[1]

Kết quả	TUIP	Phẫu thuật mở	TURP	Theo dõi	Chẹn alpha	Finasterid[2]
Cơ hội cải thiện	78 - 83%	94 - 99%	75 - 76%	31 - 55%	59 - 86%	54 - 78%
Mức độ cải thiện triệu chứng(% giảm trong điểm triệu chứng)	73%	79%	85%	Chưa biết	51%	31%
Tỷ lệ bệnh và các biến chứng	2,2 - 33,3%	7 - 42,7%	5,2 - 30,7%	1 - 5%	2,9 - 43,3%	13,6 - 18,8%
Tử vong trong 30 - 90 ngày	0,2 - 0,5%	1 - 4,6%	0,5 - 3,3%	0,8%	0,8%	0,8%
Không tự chủ hoàn toàn	0,1 - 1,1%	0,3 - 0,7%	0,7 - 1,4%	2%	2%	2%
Nhu cầu điều trị phẫu thuật cho các biến chứng của phẫu thuật	1,3 - 2,7%	0,6 - 14,1%	0,7 - 10,1%	0	0	0
Bất lực	3,9 - 25,4%	4,2 - 39,2%	3,3 - 34,8%	3%	3%	2,5 - 5,3%
Xuất tinh ngược	6 - 55%	36 - 95%	25 - 99%	0	4 - 11%	0
Số ngày mất khả năng làm việc	7 - 21	21 - 28	7 - 21	1	3,5	1,5
Số ngày nằm viện	1 - 3	5 - 10	3 - 5	0	0	0

TUIP: Rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo

TURP: Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo.

[1] Quãng thời gian tin cậy 90%.

[2] Hầu hết các số liệu cho finasterid được lấy từ ba thử nghiệm trong đó tuyến tiền liệt to ra, cơ hội cải thiện ở nam giới có các triệu chứng có tuyến to ra hạn chế có thể ít hơn nhiều như ghi nhận từ thử nghiệm phối hợp VA.

Bảng 6- 6. Tách và phong bế androgen trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính

Thuốc	Tác dụng	Ảnh hưởng
Leuprolid, buserelin, nafarelin (chủ vận LHRH)	Ức chế tuyến yên tiết LH; giảm sản xuất testosteron và dihydrotestosteron	Bất lực, mất nhu cầu tình dục, bốc hoả và vú to
Megestrol acetat, hydroxy-progesteron caproat (loại progestation)		Bất lực, mất nhu cầu tình dục
Eulexin, bicalutamid, nilutamid (kháng androgen)	Ức chế receptor androgen	Chứng vú to, ỉa chảy, còn ham muốn tình dục
Finasterid (ức chế 5α-reductase)	Giảm sản xuất dihydrotestosteron	Còn ham muốn tình dục

Bảng 6- 7. Thuốc chẹn alpha trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính

Thuốc	Tác dụng	Liều
Phenoxybenzamin	Chẹn alpha 1 và alpha 2	5-10mgx2 lần/ngày
Prazosin	Chẹn alpha 1	1-5mgx2 lần/ngày
Terazosin	Chẹn alpha 1	1-10mg/ngày
Doxazosin	Chẹn alpha 1	1-8mg/ngày
Tamsulosin	Chẹn alpha 1	0,4 hoặc 0,8mg/ngày

CÁC RỐI LOẠN ÁC TÍNH ĐƯỜNG SINH DỤC- TIẾT NIỆU

UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến tiền liệt cứng trên thăm trực tràng bằng tay hoặc tăng PSA.
- Hầu hết không có triệu chứng.
- Các triệu chứng toàn thân (sụt cân, đau xương) gặp ở 20% bệnh nhân.

Nhận định chung

Ung thư tuyến tiền liệt được xác định là loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới Mỹ. Ở Mỹ năm 1998 có trên 184 000 trường hợp mới bị ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán và trên 34 000 trường hợp tử vong. Tuy nhiên, tỷ lệ mới mắc trên lâm sàng của bệnh không phù hợp với tỷ lệ hiện mắc trên giải phẫu tử thi với hơn 40% nam giới trên 50 tuổi được phát hiện có carcinoma tuyến tiền liệt. Hầu hết các trường hợp ung thư kín đáo đó là nhỏ và còn ở trong tổ chức tuyến. Một vài trường hợp là đi kèm với bệnh vùng hoặc ở xa. Tỷ lệ mới mắc ung thư tuyến tiền liệt tăng theo tuổi. Trong khi 30% nam giới tuổi từ 60-69 bị bệnh thì tỷ lệ mắc bệnh trên khám nghiệm tử thi đạt tới 67% ở nam giới tuổi từ 80- 89. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc ung thư tuyến tiền liệt trong các mẫu khám nghiệm tử thi trên thế giới thay đổi rất ít thì tỷ lệ mới mắc trên lâm sàng lại khác nhau đáng kể (cao ở Bắc Mỹ và châu Âu, trung bình ở Nam Mỹ và thấp ở Viễn Đông). Điều này gợi ý rằng những khác biệt về môi trường hoặc chế độ ăn ở các khu vực có thể ảnh hưởng quan trọng trong sự phát triển ung thư tuyến tiền liệt. Một nam giới Mỹ 50 tuổi có nguy cơ bị ung thư tiềm ẩn là 40%, 9,5% nguy cơ phát triển ung thư có biểu hiện lâm sàng và 2,9% nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt. Nam giới da đen có tiền sử gia đình bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc tiền sử ăn chế độ ăn nhiều chất béo và có thể những nam giới đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ ống dẫn tinh sẽ có tăng nguy cơ phát triển ung thư tuyến tiền liệt.

Các biểu hiện cận lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Hầu hết các trường hợp ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện ở nam giới đều không có triệu chứng rõ rệt mà chỉ có các cục khu trú hoặc những vùng rắn cứng trong tuyến tiền liệt khi thăm khám trực tràng bằng tay.

Hiếm khi bệnh nhân có các dấu hiệu của ứ đọng nước tiểu (có thể sờ thấy bàng quang) hoặc các triệu chứng thần kinh như là hậu quả của di căn ngoài màng cứng và chèn ép dây sống. Các triệu chứng bài tiết tắc nghẽn thường gặp nhất trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, loại bệnh xảy ra trong cùng nhóm tuổi. Tuy nhiên ung thư tuyến tiền liệt lớn hoặc lan rộng tại chỗ có thể gây ra các triệu chứng bài tiết tắc nghẽn. Di căn hạch bạch huyết có thể dẫn đến phù bạch mạch chân. Vì xương trục là vị trí di căn phổ biến nhất nên bệnh nhân có thể bị đau lưng và gẫy xương bệnh lý.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Chất chỉ điểm u trong huyết thanh

Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate specific antigen- PSA) là một glycoprotein chỉ được tạo ra trong bào tương của các tế bào tuyến tiền liệt lành tính và ác tính. Mức PSA huyết thanh tương quan với thể tích của cả mô tuyến tiền liệt lành tính hoặc ác tính. Đo PSA có giá trị trong việc xác định và phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt, theo dõi sự đáp ứng với điều trị và phát hiện sự tái phát trước khi bệnh trở nên rõ ràng về mặt lâm sàng. Là thử nghiệm sàng lọc hàng đầu, PSA sẽ tăng trong khoảng 10- 15% nam giới dựa vào sàng lọc. Khoảng 20- 25% nam giới với các mức độ PSA tăng trung bình (4,1- 10ng/ml, bình thường < 4ng/ml) sẽ được phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Khoảng 2/3 những trường hợp tăng trên 10 ng/ml sẽ bị ung thư tuyến tiền liệt (xem phần PSA đặc hiệu tuổi ở mục sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt ở dưới). Những bệnh nhân có mức PSA trung gian sẽ thường là ung thư khu trú và vì vậy có thể chữa khỏi. Tuy nhiên, nên nhớ rằng khoảng 20% bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ do ung thư tuyến tiền liệt khu trú có mức PSA bình thường.

Ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không được điều trị, mức PSA tương quan với thể tích tuyến và giai đoạn của bệnh. Trong khi hầu hết ung thư giới hạn ở tuyến đi kèm với mức PSA < 10ng/ml thì bệnh tiến triển hơn (xâm lấn túi tinh, tổn thương hạch bạch huyết, hoặc di căn xa kín đáo) lại phổ biến hơn ở những bệnh nhân có mức PSA trên 40ng/ml. Khoảng 98% bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn sẽ có tăng PSA. Tuy nhiên, đôi khi ung thư vẫn là khu trú mặc dù PSA tăng có ý nghĩa. Vì vậy, quyết định điều trị ở những bệnh nhân ung thư chưa được điều trị không thể dựa trên một mình thử nghiệm PSA. Tăng mức PSA sau điều trị là phù hợp với bệnh tiến triển hoặc là tái phát tại chỗ hoặc di căn.

Cho tới khi có thử nghiệm PSA thì mức phosphatase acid huyết thanh là chất chỉ điểm u chuẩn trong huyết thanh được dùng trong việc đánh giá những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khu trú và di căn. Vì PSA nhạy hơn phosphatase acid huyết thanh nên PSA được thay thế một cách rộng rãi. Tuy nhiên, tăng phosphatase acid huyết thanh có giá trị tiên đoán bệnh di căn hơn là tăng PSA, và vì lý do này mà một số nhà chuyên môn vẫn sử dụng phosphatase acid. Mức phosphatase acid vẫn bình thường ở khoảng 25% bệnh nhân bị ung thư di căn.

2. Xét nghiệm cận lâm sàng hỗn hợp

Những bệnh nhân ứ đọng nước tiểu hoặc những bệnh nhân tắc nghẽn niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt quá phát tại chỗ hoặc vùng có thể tăng urê nitơ hoặc creatinin huyết thanh. Những bệnh nhân di căn xương có thể có tăng phosphatase kiềm hoặc tăng calci huyết. Bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm của đông máu nội mạch rải rác có thể gặp ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tiến triển.

3. Sinh thiết tuyến tiền liệt

Sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng dường như là phương pháp tốt hơn để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt so với sinh thiết dưới hướng dẫn bằng tay. Sử dụng kim uốn sinh thiết số 18 cho phép thực hiện sinh thiết qua trực tràng, hạn chế sự khó chịu cho bệnh nhân và ít xảy ra tai biến. Mẫu sinh thiết bảo tồn cấu trúc dạng hạt và cho phép phân loại chính xác như mô tả dưới đây. Lấy các mẫu sinh thiết từ chỏm, giữa và đáy của tuyến tiền liệt được một số nhà chuyên môn khuyến cáo và nên được xem xét ở những bệnh nhân tăng rõ rệt PSA nhưng thăm khám trực tràng bằng tay lại bình thường. Những bệnh nhân có những bất thường túi tinh thì có thể sinh thiết những cấu trúc này để xác định sự xâm lấn của khối u tại chỗ. Sinh thiết hút tuyến tiền liệt, mặc dù chính xác và ít tai biến xảy ra nhưng hiếm khi được sử dụng vì sự quen thuộc của dụng cụ sinh thiết uốn và cần xem xét thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Phương tiện siêu âm qua trực tràng hiện nay cho hình ảnh có độ rõ nét cao của tuyến tiền liệt. Siêu âm qua trực tràng được sử dụng một cách rộng rãi để phân giai đoạn carcinoma tuyến tiền liệt. Ngoài ra, sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng có thể là cách chính xác hơn hướng dẫn bằng tay để thăm dò những tổn thương nghi ngờ. Đa số ung thư tuyến

tiền liệt đều giảm âm vang.

MRI tuyến tiền liệt cho phép đánh giá tổn thương tuyến cũng như các hạch lympho vùng. Giá trị tiên đoán xác thực cho sự phát hiện của cả xâm nhập bao và xâm lấn túi tinh là tương tự nhau trong cả siêu âm qua trực tràng và MRI. Chụp CTscan ít có vai trò trong việc đánh giá chính xác hoặc phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt.

Chụp cắt lớp xương radionuclid ưu điểm hơn chụp X quang xương thông thường trong việc xác định di căn xương. Hầu hết di căn ung thư tuyến tiền liệt là đa dạng và vị trí thường gặp nhất là các xương trục. Vì các nhấp nháy bất thường với tần số cao ở những bệnh nhân thuộc nhóm tuổi này do bệnh khớp thoái hóa, nên chụp phim thông thường được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân có những dấu hiệu radionuclid không rõ. Chụp hệ tiết niệu qua đường tĩnh mạch và soi bàng quang không được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán hình ảnh có khả năng phát hiện bệnh quá phát ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán. Những bệnh nhân không có triệu chứng bị ung thư được nghĩ tới là còn khu trú ở tuyến tiền liệt khi khám trực tràng bằng tay, siêu âm qua niệu đạo và kết hợp với mức PSA bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ (< 10ng/ml) thì không cần đánh giá sâu hơn nữa.

Những bệnh nhân có tổn thương khu trú quá phát hơn, có các triệu chứng di căn (như đau xương) và tăng PSA trên 10ng/ml thì nên chụp cắt lớp xương radionuclid. Hình ảnh cắt ngang qua tuyến tiền liệt thường được chỉ định ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt nhiều tuổi mà chụp cắt lớp xương âm tính nhằm nỗ lực phát hiện di căn hạch lympho. Những bệnh nhân có hạch lympho vùng chậu to ra được chỉ định chọc hút bằng kim mảnh. Mặc dù sự áp dụng của kỹ thuật ghi hình tinh xảo và hiện đại, chưa phân giai đoạn của ung thư tuyến tiền liệt là phổ biến.

Sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt

Tỷ lệ mới mắc của ung thư tuyến tiền liệt đang tăng lên ở Mỹ, một phần là do sự áp dụng rộng rãi hơn các kỹ thuật phát hiện (siêu âm qua trực tràng và thử nghiệm PSA). Mục tiêu của nỗ lực sàng lọc là để phát hiện và điều trị một cách có hiệu quả những bệnh nhân carcinoma tuyến tiền liệt mà nếu không được điều trị sẽ tử vong. Sự phát hiện những trường hợp ung thư còn tiềm ẩn không tiến triển có thể đặt bệnh nhân vào sự điều trị không cần thiết và những biến chứng, giá thành liên quan đến quá trình điều trị. Liệu sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt sẽ dẫn đến giảm tỷ lệ tử vong hàng năm do bệnh hay không hiện đang còn nhiều tranh cãi.

Các thử nghiệm sàng lọc sẵn có hiện tại bao gồm thăm trực tràng bằng tay, thử nghiệm PSA, và siêu âm qua trực tràng. Tùy vào số lượng bệnh nhân đang được đánh giá mà tỷ lệ phát hiện khi chỉ dùng thăm trực tràng bằng tay thay đổi từ 1,5- 7%. Không may là hầu hết ung thư được phát hiện theo cách này đều đã quá phát (giai đoạn 3 hoặc hơn). Siêu âm qua trực tràng không được sử dụng như là phương tiện sàng lọc hàng đầu vì đắt, độ đặc hiệu thấp (vì vậy tỷ lệ sinh thiết cao), và thực tế là nó làm tăng rất nhỏ tỷ lệ phát hiện khi so với sử dụng kết hợp thăm trực tràng bằng tay và thử nghiệm PSA.

Thử nghiệm PSA sẽ làm tăng tỷ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt so với thăm trực tràng bằng tay. Khoảng 2- 2,5% nam giới trên 50 tuổi sẽ được phát hiện có ung thư tuyến tiền liệt khi dùng thử nghiệm PSA so với tỷ lệ 1,5% nếu chỉ dùng thăm trực tràng bằng tay. PSA là không đặc hiệu cho ung thư và có sự chồng chéo đáng kể giá trị của PSA giữa nam giới bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính của PSA và thăm trực tràng bằng tay được liệt kê trong bảng 6- 8. Những ung thư được phát hiện bằng PSA có nhiều khả năng khu trú hơn so với những ung thư được phát hiện chỉ bằng thăm trực tràng bằng tay.

Để cải tiến PSA như là một xét nghiệm sàng lọc, một vài nhà chuyên môn đã phát triển các phương pháp thay thế trong cách áp dụng xét nghiệm PSA. Đo hàng loạt PSA (tốc độ PSA) có thể làm tăng độ đặc hiệu trong phát hiện ung thư với giảm một chút độ nhạy. Tốc độ thay đổi của PSA > 0,75 ng/ml/năm đi kèm với tăng khả năng phát hiện ung thư. Ở bệnh nhân thăm trực tràng bằng tay thấy bình thường, có tăng PSA, và siêu âm qua trực tràng bình thường thì những hướng dẫn cho sinh thiết tuyến tiền liệt có thể được kỹ lưỡng hơn nếu ta tính tỷ trọng PSA (PSA trong huyết thanh/ thể tích tuyến tiền liệt đo qua siêu âm). Những bệnh nhân có tỷ trọng PSA cao thì có nhiều khả năng bị bệnh mặc dù thăm trực tràng bằng tay bình thường và siêu âm qua trực tràng bình thường. Vì nồng độ PSA liên quan trực tiếp với tuổi bệnh nhân, sự thiết lập của giới hạn đặc hiệu theo tuổi có thể làm tăng độ đặc hiệu (một số nam giới nhiều tuổi bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính đã qua đánh giá này) và tăng độ nhạy (nhiều nam giới trẻ hơn bị ung thư đã trải qua đánh giá này). Giới hạn đặc hiệu tuổi được thiết lập: nam giới 40- 49 tuổi, <2,5 ng/ml; nam giới 50- 59 tuổi, < 3,5 ng/ml; nam giới 60- 69 tuổi, <4,5 ng/ml; nam giới 70- 79 tuổi, < 6,5 ng/ml (dựa trên mức PSA huyết thanh bình thường trước đó: < 4,0 ng/ml). Tuy nhiên, giới hạn PSA đặc hiệu

theo tuổi cần được hợp thức hóa trong số lượng người lớn, bao gồm nhiều dân tộc khác nhau. Nỗ lực gần đây nhất là đo mức PSA tự do huyết thanh và mức PSA gắn protein (những bệnh nhân ung thư có phần trăm PSA tự do huyết thanh thấp hơn). Nhiều trung tâm đang phân tích các đánh giá này để xác định mức giới hạn tối ưu. Những ghi nhận ban đầu khi sử dụng mức giới hạn 18- 20% của PSA tự do dẫn đến mất độ nhạy 5- 10% nhưng tăng thêm 15- 40% độ đặc hiệu.

Bệnh học và phân giai đoạn

Hầu hết ung thư tuyến tiền liệt là adenocarcinoma. Đa số phát sinh từ vùng ngoại vi của tuyến, mặc dù có một phần trăm nhỏ nảy sinh ở vùng trung tâm (5- 10%) và vùng chuyển tiếp (20%) của tuyến. Hầu hết các nhà mô bệnh học dùng thang điểm Gleason nhờ đó mà thang điểm "ban đầu" được áp dụng cho mẫu cấu trúc của tuyến ung thư chiếm vùng lớn nhất của mẫu mô bệnh học và mẫu "thứ hai" được phân ra ở cạnh vùng ung thư lớn nhất. Điểm được dựa trên tiêu chuẩn kiến trúc hơn là mô học và có thể là 5 điểm. Thêm mẫu điểm thứ nhất và thứ hai cho điểm Gleason. Điểm tương quan với thể tích, giai đoạn và tiên lượng của khối u. Sự phân loại của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư tuyến tiền liệt được chỉ ra trong bảng 6- 9.

Bảng 6- 8. Sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt: làm thử nghiệm[1]

Thử nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương tính
PSA bất thường (> 4ng/ml)	0,67	0,97	0,43
DRE bất thường	0,50	0,94	0,24
PSA hoặc DRE bất thường	0,84	0,92	0,28
PSA và DRE bất thường	0,34	0,995	0,49

[1]DRE: Khám trực tràng bằng tay

PSA: Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt.

Những cách tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt đã được xác định rõ. Khả năng của cả xâm lấn tại chỗ và di căn là lớn hơn ở loại ung thư ít biệt hoá hoặc lớn hơn. Ung thư nhỏ và biệt hoá (điểm 1 và 2) thường hạn chế trong tuyến tiền liệt, còn ung thư thể tích lớn (> 4ml) hoặc kém biệt hoá (điểm 4 và 5)

thì phổ biến hơn là lan rộng tại chỗ hoặc di căn đến các hạch bạch huyết vùng hoặc xương. Sự xâm nhập của ung thư qua bao tuyến tiền liệt là phổ biến và thường xảy ra ở khoảng bao ngoài bó thần kinh. Xâm lấn túi tinh hay đi kèm với khả năng xuất hiện cao của bệnh ở vùng hoặc lan xa. Di căn hạch bạch huyết, phổ biến nhất được xác định là trong chuỗi hạch bạch huyết hàm bịt (obturator), xương trục, (như đã đề cập trước đây) là vị trí di căn xa phổ biến nhất.

Bảng 6- 9. Hệ phân giai đoạn TNM cho ung thư tuyến tiền liệt

T: Ung thư nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá
To	Không có bằng chứng của ung thư nguyên phát
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
T1a	Carcinoma ở 5% hoặc ít hơn; bệnh lành tính; DRE[1] bình thường
T1b	Carcinoma ở >5%; bệnh lành tính; DRE bình thường
T1c	Được phát hiện do tăng PSA đơn độc; DRE bình thường
T2a	Khối u ở một thùy
T2b	Khối u ở cả hai thùy
T3a	Lan rộng ngoài bao tuyến
T3b	Tổn thương túi tinh
T4	Tổn thương cơ quan kế cận
N: Hạch vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
No	Không di căn hạch vùng
N1	Di căn một hoặc nhiều hạch vùng
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
Mo	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

[1]DRE: Khám trực tràng bằng tay.

Điều trị

A. Bệnh tại chỗ

Cách tiếp cận điều trị ưu tiên đối với ung thư khu trú về mặt lâm sàng vẫn còn đang tranh cãi. Quyết định điều trị hiện tại dựa vào giai đoạn, điểm của khối u và sức khỏe, tuổi của bệnh nhân. Mặc dù những bệnh nhân được chọn lựa có thể là phù hợp cho việc theo dõi dựa trên tuổi hoặc sức khỏe và khối u nhỏ hoặc biệt hoá, thì đa số bệnh nhân được xem xét điều trị tia xạ hoặc phẫu thuật sẽ sống sót trên 10 năm.Cả liệu pháp tia xạ và phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ cho phép kiểm soát tại chỗ với mức độ có thể chấp nhận được. Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh sự theo dõi và cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt khu trú về mặt lâm sàng hiện đang phổ biến ở Mỹ (thử nghiệm theo dõi chống lại sự can thiệp đối với ung thư tuyến tiền liệt- PIVOT). Thử nghiệm này lấy ngẫu nhiên 1000 bệnh nhân và sẽ theo dõi trong 15 năm. Các bệnh nhân cần được khuyến cáo tất cả những lựa chọn điều trị (bao gồm cả theo dõi) cùng với những lợi ích, nguy cơ và hạn chế đặc biệt của những lựa chọn này.

B. Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt

Trong phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt thì túi tinh, tuyến tiền liệt và ống dẫn tinh bị cắt bỏ. Sự tinh vi trong kỹ thuật cho phép duy trì việc tiểu tiện tự chủ ở đa số bệnh nhân và hoạt động cương cứng ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, nên áp dụng thủ thuật một cách chọn lọc. Vì sự xâm nhập vào phần vỏ là phổ biến ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khu trú nên sự bảo tồn bó thần kinh mạch máu tiếp giáp với ung thư tuyến tiền liệt có thể làm tăng khả năng tái phát ung thư tại chỗ. Sự tái phát tại chỗ là hiếm gặp sau cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt, và tỷ lệ tái phát liên quan với giai đoạn mô bệnh học. Ung thư giới hạn cơ quan hiếm khi xảy ra (2% tại chỗ, 1% ở da). Tuy nhiên, ung thư đã lan rộng tại chỗ (xâm nhiễm vùng vỏ, xâm nhập túi tinh) thường đi kèm với tỷ lệ tái phát cao hơn cả tại chỗ (10-25%) và tái phát xa (20- 25%).

Những trường hợp thích hợp cho thủ thuật là những bệnh nhân khỏe mạnh bị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn T1 và T2. Còn những bệnh nhân có khối u tiến triển tại chỗ (T3 và T4) và những bệnh nhân di căn hạch bạch huyết thì hiếm khi thích hợp cho việc làm thủ thuật này.

Những bệnh nhân với bờ phẫu thuật dương tính có tăng nguy cơ tái phát khối u tại chỗ và ở xa. Những bệnh nhân này thường được xem xét liệu pháp phụ trợ (tia xạ cho viền dương tính hoặc làm giảm androgen cho di căn hạch bạch huyết). Mặc dù tia xạ phụ trợ dường như đi kèm với tỷ lệ tái phát tại chỗ ít hơn (0- 5% khi dùng tia xạ, ngược với 15- 30% không dùng tia xạ) nhưng nó lại có ít hoặc không có khả năng ảnh hưởng trên tái phát xa (30-35% dùng tia xạ so với 30- 45% không dùng tia xạ).

C. Liệu pháp tia xạ

Tia xạ có thể được phát ra theo nhiều kỹ thuật khác nhau bao gồm sử dụng liệu pháp tia xạ rọi ngoài và cấy đồng vị phóng xạ qua đáy chậu. Tỷ lệ bệnh được giới hạn và tỷ lệ sống sót 10 năm ở những bệnh nhân ung thư khu trú (T1, T2 và T3 chọn lọc) đạt tới 65%. Như với phẫu thuật, khả năng tái phát tại chỗ tương quan với kỹ thuật và giai đoạn khối u. Khả năng của sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính trên 18 tháng sau phẫu thuật thay đổi giữa 20- 60% ở hàng loạt bệnh nhân được lựa chọn. Những bệnh nhân có tái phát tại chỗ thường tăng nguy cơ tiến triển ung thư và tử vong do ung thư so với những bệnh nhân có sinh thiết âm tính. Những xác định với mục đích không rõ ràng, liều tia xạ không đủ và việc chưa phân giai đoạn có thể gây ra sự thất bại được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các kỹ thuật dùng tia xạ mới hơn (liệu pháp cấy, sử dụng sự tái tạo ba chiều của CT dựa trên thể tích khối u, phần tử nặng, phần tử gây bệnh và phần tử nặng gây bệnh) có thể cải thiện tỷ lệ khống chế bệnh tại chỗ.

D. Theo dõi

Khả năng dương tính của điều trị ung thư tuyến tiền liệt với sự lưu ý tới tỷ lệ sống sót chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Theo dõi đơn thuần có thể là cách xử trí thích hợp cho một số bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt được lựa chọn. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân được chọn này nhiều tuổi hơn, ung thư còn rất nhỏ và biệt hoá. Thậm chí ở nhóm lựa chọn này, tỷ lệ tử vong do ung thư tới 10%. Ngoài ra, điểm cuối để can thiệp ở những bệnh nhân đang áp dụng những chế độ theo dõi vẫn chưa được xác định.

E. Bệnh quá phát vùng và tại chỗ

Ung thư tuyến tiền liệt đi kèm với mức độ thâm nhiễm vỏ tuyến tối thiểu có thể điều trị bằng tia xạ hoặc phẫu thuật. Những bệnh nhân ung thư đã

lan rộng tại chỗ bao gồm cả xâm lấn túi tinh và cổ bàng quang sẽ tăng nguy cơ cả tái phát tại chỗ và tái phát xa dù được áp dụng điều trị thường qui. Hiện tại, nhiều chế độ điều trị thử được thử nghiệm trong nỗ lực để cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ và tái phát xa ở những bệnh nhân này. Liệu pháp kết hợp (giảm androgen với phẫu thuật hoặc tia xạ), phẫu thuật lạnh, những loại xạ trị liệu mới hơn, và liệu pháp hormon đơn độc đang được thử nghiệm ở những bệnh nhân này. Giảm androgen mới bổ trợ kết hợp với liệu pháp tia xạ rọi ngoài được chứng minh là có cải thiện sống sót so với chỉ dùng liệu pháp tia xạ rọi ngoài. Tương tự, những bệnh nhân di căn hạch bạch huyết có thể có kết quả từ liệu pháp tại chỗ mạnh và được điều trị tốt nhất bằng giảm androgen bởi vì không thể tránh được tái phát xa ở đa số bệnh nhân này.

F. Bệnh di căn

Vì tử vong do carcinoma tuyến tiền liệt hầu như là hậu quả không thể thay đổi được của sự thất bại trong việc khống chế sự di căn, các nhà nghiên cứu nhấn mạnh những nỗ lực để cải thiện cách khống chế của di căn xa. Chúng ta biết rõ rằng hầu như các carcinoma tuyến tiền liệt là phụ thuộc hormon và xấp xỉ 70- 80% nam giới bị carcinoma tuyến tiền liệt di căn sẽ đáp ứng với các dạng androgen khác nhau. Testosteron, loại androgen lưu hành chủ yếu, được sản xuất ra từ các tế bào Leydig trong tinh hoàn (95%) cùng với số lượng nhỏ hơn được tạo ra từ sự chuyển đổi ngoại vi của các steroid khác. Mặc dù 98% testosteron huyết thanh là có gắn protein, thì vẫn có testosteron tự do đi vào các tế bào của tuyến và được chuyển thành dihydrotestosteron, loại androgen nội bào chủ yếu. Dihydrotestosteron gắn protein receptor bào tương và di chuyển tới nhân tế bào, tại đây nó biến đổi phiên mã. Có thể loại bỏ androgen ở một vài mức dọc trục sinh dục- tuyến yên bằng sử dụng một số phương pháp hoặc thuốc (bảng 6- 10). Sử dụng chủ vận LHRH (leuprolid, goserelin) - thuốc tác dụng chậm hàng tháng hoặc hàng quí- gây giảm androgen mà không phải cắt bỏ tinh hoàn hoặc dùng diethylstillbestrol. Hiện tại, việc dùng chất chủ vận LHRH và cắt tinh hoàn là cách phong bế androgen chủ yếu, phổ biến nhất. Vì khởi phát tác dụng nhanh, ketoconazol được cân nhắc ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt quá phát có chèn ép dây sống, tắc nghẽn niệu quản hai bên hoặc đông máu nội mạc rải rác. Mặc dù testosteron là loại androgen lưu hành chính, tuyến thượng thận tiết ra các androgen: dehydroepiandrosteron,

dehydroepiandrosteron sulfat, và androstenedion. Một số nhà chuyên môn cho rằng việc làm giảm cả androgen ở tinh hoàn và tuyến thượng thận sẽ có đáp ứng lúc đầu tốt hơn và kéo dài hơn các phương pháp chỉ ức chế tạo ra androgen của tinh hoàn. Phong bế hoàn toàn androgen có thể đạt được bằng cách kết hợp kháng androgen với sử dụng chủ vận LHRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn. Flutamid là kháng androgen không steroid có tác dụng do gắn cạnh tranh với receptor của dihydrotestosteron, androgen nội bào phản ứng với sự phát triển và tăng sinh tế bào tuyến tiền liệt. Khi những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn được phân loại theo mức độ lan rộng và tình trạng của bệnh thì những bệnh nhân bị bệnh còn giới hạn và có tình trạng tốt được điều trị bằng phong bế androgen kết hợp (chủ vận LHRH và flutamid), dường như sống sót dài hơn những bệnh nhân chỉ được điều trị đơn thuần bằng chủ vận LHRH. Tuy nhiên, thử nghiệm gần đây đã chỉ ra sự không có lợi khi dùng thêm kháng adrogen ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng cắt bỏ tinh hoàn. Các thử nghiệm bổ sung sẽ xem xét khả năng tác dụng của việc giảm androgen gián cách và các kháng androgen mới đang được thử nghiệm.

Mặc dù cắt giảm androgen là có hiệu quả, nhưng hầu hết bệnh nhân bị ung thư quá phát được điều trị vẫn bị tái phát, thường là trong khoảng 3 năm. Ở những bệnh nhân được phong kế hoàn toàn androgen, thì việc cai thuốc kháng androgen có thể dẫn đến phản ứng thứ phát ở 20% bệnh nhân. Cơ chế của sự phản ứng này còn chưa rõ, nhưng cả đáp ứng về mặt huyết thanh học (PSA) và về mặt lâm sàng (cải thiện trong chụp cắt lớp xương và đau) đều được ghi nhận. Một khi sự tái phát được xác định thì cơ may sống sót là hạn chế. Chăm sóc làm dịu bao gồm khống chế đau hợp lý và tia xạ vùng cho bệnh xương có triệu chứng hoặc không ổn định, và nên chỉ định ở những bệnh nhân thất bại khi áp dụng liệu pháp hormon chuẩn. Liệu pháp hóa trị liệu thứ hai cho kết quả hạn chế nhưng nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có thể trạng phù hợp. Các thử nghiệm sơ bộ về suramin, một đối kháng yếu tố tăng trưởng, gợi ý rằng thuốc có thể có một số tác dụng ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không đáp ứng với liệu pháp hormon và các nghiên cứu tăng liều đang tiếp tục. Các thuốc khác đang được khám phá bao gồm ketoconazol và mitoxantron.

Bảng 6- 10. Cắt giảm androgen trong ung thư tuyến tiền liệt

Mức độ	Thuốc	Liều	Tác dụng phụ
Tuyến yên, dưới đồi	Estrogen	1-3mg/ngày	Chứng vú to, bốc hoả, giảm tiểu cầu, bất lực
	Chủ vận LHRH	Tiêm tác dụng chậm hàng tháng hoặc hàng quý	Bất lực, bốc hoả, chứng vú to, hiếm khi có thiếu máu
Thượng thận	Ketoconazol	400mgx3 lần/ngày	Thiểu năng thượng thận, buồn nôn, nổi ban, thất điều vận động
	Aminoglutethimid	250mgx4lần/ngày	Thiểu năng thượng thận, buồn nôn, nổi ban, thất điều vận động
	Các glucocorticoid	Prednison : 20-40mg/ngày	Chảy máu tiêu hoá, giữ nước
Tinh hoàn	Cắt bỏ tinh hoàn		Vú to, bốc hoả, bất lực
Tế bào tuyến tiền liệt	Các kháng androgen	Eulexin : 250mgx3 lần/ngày Bicalutamid 50mg/ngày	Không bị bất lực khi dùng đơn độc; buồn nôn, ỉa chảy

UNG THƯ BÀNG QUANG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng bài tiết kích thích
- Huyết niệu đại thể hoặc vi thể.
- Tế bào niệu dương tính ở hầu hết các bệnh nhân.
- Thiếu hụt đổ đầy bàng quang trên chẩn đoán hình ảnh.

Nhận định chung

Ung thư bàng quang là loại ung thư tiết niệu phổ biến thứ hai, thường

gặp ở nam nhiều hơn so với nữ (2,7: 1), và tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 65. Hút thuốc và phơi nhiễm với chất nhuộm màu hoặc dung môi công nghiệp là những yếu tố nguy cơ của bệnh và chiếm là khoảng 60% và 15% trường hợp mới mắc theo thứ tự.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Huyết niệu- đại thể hoặc vi thể, mạn tính hoặc gián cách- là triệu chứng ở 85-90% các bệnh nhân ung thư bàng quang. Các triệu chứng bài tiết kích thích (đi tiểu thường xuyên và đi tiểu gấp) xảy ra ở phần trăm nhỏ những bệnh nhân và được coi như là hậu quả của sự khu trú hoặc kích thước của ung thư. Hầu hết bệnh nhân ung thư bàng quang đều không có đủ các dấu hiệu của bệnh vì bản chất ở bề mặt của bệnh. Những khối xác định qua khám bằng cả hai tay có thể có ở những bệnh nhân bị ung thư lớn hoặc thâm nhiễm sâu. Gan to hoặc nổi hạch bạch huyết trên xương đòn có thể có ở những bệnh nhân ung thư di căn, và phù bạch mạch ở chân có thể là hậu quả của bệnh quá phát tại chỗ hoặc di căn tới hạch bạch huyết vùng chậu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Phân tích nước tiểu sẽ phát hiện huyết niệu ở đa số các trường hợp. Đôi khi, có thể kèm theo mủ niệu. Vô niệu có thể có ở số lượng nhỏ các trường hợp kèm theo tắc nghẽn niệu quản. Thiếu máu đôi khi có thể do mất máu mạn tính hoặc di căn tủy xương. Các tế bào bong ra từ nhú niệu bình thường hoặc bất thường có thể được xác định một cách dễ dàng trong mẫu nước tiểu bài tiết. Tế bào học có thể có ích trong việc xác định bệnh ở thời điểm có biểu hiện ban đầu hoặc để phát hiện tái phát. Tế bào học có độ nhạy cao trong việc phát hiện ung thư ở mức độ và giai đoạn cao hơn (80- 90%), nhưng độ nhạy thấp hơn trong việc phát hiện những tổn thương biệt hoá hoặc ở bề mặt (50%). Độ nhạy của việc sử dụng các tế bào bong ra có thể tăng lên nhờ đếm tế bào dòng nước tiểu.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Ung thư bàng quang có thể được phát hiện qua chụp đường niệu qua đường tĩnh mạch, siêu âm, CTscan hoặc MRI, khi có sự thiếu hụt đổ đầy trong bàng quang được ghi nhận. Tuy nhiên, sự hiện hữu của ung thư được xác định nhờ soi bàng quang và sinh thiết, do vậy chẩn đoán hình ảnh chủ yếu được áp dụng trong đánh giá đường niệu trên và trong việc phân giai đoạn các tổn thương quá phát hơn.

D. Soi niệu đạo- bàng quang và sinh thiết

Chẩn đoán và phân giai đoạn ung thư bàng quang dựa vào soi bàng quang và cắt qua niệu đạo. Nếu soi bàng quang (thường tiến hành dưới gây tê tại chỗ) mà xác định có ung thư bàng quang, bệnh nhân sẽ được chỉ định cắt bỏ qua niệu đạo dưới gây mê toàn thân hoặc gây tê vùng. Khám bằng hai tay cẩn thận lúc bắt đầu và lúc kết thúc thủ thuật, chú ý kích thước, vị trí và mức độ cố định của khối u nếu có. Bất kỳ tổn thương nghi ngờ nào đều được cắt bằng dao điện. Tiến hành cắt xuống dưới tới lớp cơ của thành bàng quang. Sinh thiết ngẫu nhiên bàng quang và đôi khi cả niệu đạo tuyến tiền liệt được thực hiện để xác định bệnh không rõ ở vị trí khác trong bàng quang và vì vậy xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao bị tái phát và bệnh tiến triển.

Bệnh học và lựa chọn điều trị

Chín mươi tám phần trăm ung thư bàng quang nguyên phát là ung thư biểu mô với đa số là carcinoma tế bào chuyển tiếp (90%). Những ung thư bàng quang giai đoạn muộn hơn thường xuất hiện nhất dưới dạng u nhú nhưng các tổn thương ở mức độ cao hơn thường có cuống và không loét. Mức độ được dựa vào cấu trúc mô học: kích thước, sự đa hình, tốc độ gián phân và tăng sắc tố. Tần suất tái phát và tiến triển tương quan mạnh mẽ với mức độ của khối u. Trong khi sự tiến triển được ghi nhận ở một vài bệnh nhân ung thư độ I (19- 37%), thường là các tổn thương biệt hoá kém (33- 67%). Carcinoma in situ có thể được nhận ra như là biểu mô loạn sản, không nhú, dẹt và có thể gặp tập trung hoặc lan tỏa, nhưng thường gặp nhất là đi kèm với ung thư bàng quang nhú. Sự xuất hiện của nó sẽ xác định bệnh nhân có tăng nguy cơ tái phát và tiến triển. Adenocarcinoma và ung thư tế bào vảy chiếm khoảng 2% và 7% (theo thứ tự) những ung thư bàng quang được phát hiện ở Mỹ. Loại sau thường đi kèm với nhiễm schistosoma, sỏi bàng quang hoặc đặt catheter kéo dài.

Sự phân chia giai đoạn của ung thư bàng quang dựa trên mức độ xâm nhiễm thành bàng quang và sự hiện hữu của di căn vùng hoặc di căn xa. Sự phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư bàng quang được đưa ra ở bảng 6- 11.

Bệnh sử tự nhiên của ung thư bàng quang dựa trên hai tiến trình tách biệt nhưng có liên quan là sự tái phát của khối u và diễn tiến tới giai đoạn bệnh cao hơn. Cả hai đều liên quan với mức độ và giai đoạn của khối u. Lúc đầu, khoảng 50- 80% ung thư bàng quang là bề mặt: Ta, Tis, T1. Sự di căn hạch bạch huyết và sự tiến triển của bệnh là không thường gặp ở những

bệnh nhân này khi được điều trị một cách hợp lý và tỷ lệ sống sót tới 81%. Những bệnh nhân ung thư bề mặt (Ta, T1) được điều trị bằng cắt bỏ hoàn toàn qua niệu đạo và áp dụng có lựa chọn hóa trị liệu nội bàng quang. Hóa trị liệu được áp dụng để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát. Những bệnh nhân có các tổn thương Ta tái phát, độ cao, kích thước lớn; và những bệnh nhân carcinoma in situ là thích hợp cho việc dùng hóa trị liệu nội bàng quang. Những bệnh nhân bị ung thư xâm lấn hơn (T2, T3) nhưng vẫn còn khu trú có nguy cơ cả di căn hạch và bệnh tiến triển thì họ cần được phẫu thuật mạnh hơn, tia xạ hoặc kết hợp cả hóa trị liệu và phẫu thuật hoặc tia xạ vì họ có nguy cơ bệnh tiến triển cao hơn nhiều so với những bệnh nhân có các tổn thương ở giai đoạn sớm hơn. Những bệnh nhân có bằng chứng của di căn hạch bạch huyết hoặc di căn xa thì nên dùng hóa trị liệu toàn thân ngay từ đầu.

Bảng 6- 11. Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư bàng quang

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
T0	Không có bằng chứng của khối u nguyên phát
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
Ta	Carcinoma nhú không xâm lấn
T1	Xâm lấn vào lá thành
T2a	Xâm lấn vào lớp bề mặt của lớp cơ
T2b	Xâm lấn vào lớp sâu của lớp cơ
T3	Xâm lấn qua thanh mạc vào mô mỡ quanh bàng quang
T4a	Xâm lấn vào cơ quan kế cận
T4b	Xâm lấn vào khoang chậu
N: Hạch bạch huyết vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết ≤ 2cm
N2	Di căn một hạch bạch huyết > 2cm và < 5cm hoặc nhiều hạch bạch huyết < 5cm
N3	Di căn hạch bạch huyết > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Điều trị

A. Hóa trị liệu nội bàng quang

Các thuốc dùng trong hóa trị liệu hoặc miễn dịch trị liệu có thể được đưa trực tiếp vào bàng quang qua catheter đặt qua niệu đạo. Thuốc có thể được sử dụng để loại trừ bệnh tồn tại hoặc để làm giảm khả năng tái phát ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn qua niệu đạo. Liệu pháp này có hiệu quả hơn ở tình huống sau. Hầu hết các thuốc được dùng hàng tuần trong 6- 12 tuần. Sự áp dụng liệu pháp duy trì sau chế độ thuốc ban đầu có thể có ích. Hiệu quả có thể tăng lên nhờ kéo dài thời gian tiếp xúc tới 2 giờ. Các thuốc phổ biến bao gồm thiotepa, mitomycin, doxorubicin, BCG và thuốc sẽ có hiệu quả nhất khi kết hợp với các thuốc khác. Các tác dụng phụ của hóa trị liệu nội bàng quang bao gồm các triệu chứng bài tiết kích thích và viêm bàng quang chảy máu. Các tác dụng toàn thân là hiếm. Những bệnh nhân có các triệu chứng của BCG thì có thể cần điều trị kháng lao.

B. Điều trị phẫu thuật

Mặc dù cắt bỏ qua niệu đạo là cách điều trị ban đầu cho tất cả các ung thư bàng quang khi được chẩn đoán ở giai đoạn thích hợp và sẽ khống chế được các ung thư bề mặt, thì những ung thư xâm nhiễm vào lớp cơ cần phải được điều trị triệt để hơn. Cắt bàng quang một phần có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có các tổn thương đơn độc, và những bệnh nhân ung thư trong túi thừa bàng quang. Cắt bàng quang tiệt căn là cắt bỏ bàng quang, tuyến tiền liệt, túi tinh, mô mỡ xung quanh và những phần gắn vào màng bụng ở nam giới và ở nữ giới là tử cung, cổ tử cung, niệu đạo, vòm âm đạo trước và thường cả hai buồng trứng. Phẫu tích hạch vùng chậu hai bên cũng được thực hiện đồng thời.

Chuyển dòng nước tiểu có thể được thực hiện bằng ống dẫn của ruột non hoặc ruột già. Tuy nhiên, các cách chuyển dòng nước tiểu chủ động đang được phát triển để tránh phải dùng dụng cụ đặt ngoài.

C. Xạ trị liệu

Xạ trị liệu rọi ngoài chia thành các liều nhỏ khoảng 6- 8 tuần nhìn chung là dung nạp tốt. Nhưng khoảng 10- 15% bệnh nhân sẽ có các biến chứng bàng quang, ruột hoặc trực tràng. Không may là tái phát tại chỗ lại thường gặp sau xạ trị liệu (30- 70%). Xạ trị liệu đang được kết hợp ngày càng tăng với hóa trị liệu toàn thân để cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ và tái phát xa.

D. Hóa trị liệu

Khoảng 15% bệnh nhân mới được chẩn đoán ung thư bàng quang sẽ có di căn và 40% những bệnh nhân được cho là có bệnh khu trú ở thời điểm cắt bỏ bàng quang hoặc xạ trị liệu cuối cùng sẽ phát triển di căn (thường trong 2 năm sau kể từ khi bắt đầu điều trị). Hóa trị liệu kết hợp dựa trên cisplantin sẽ dẫn đến đáp ứng một phần (15 - 35% bệnh nhân) hoặc hoàn toàn (15- 45% bệnh nhân).

Hóa trị liệu kết hợp đã hợp nhất vào các thử nghiệm phẫu thuật và xạ trị liệu. Nó được dùng trước mỗi cách điều trị trong nỗ lực nhằm bảo tồn bàng quang và làm giảm tỷ lệ tái phát. Có một cách lựa chọn là hóa trị liệu được áp dụng sau phẫu thuật ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. Trong thực hành hiện tại, hóa trị liệu bổ trợ được chỉ định - như trong khối u nguyên phát xâm lấn mô mỡ quanh bàng quang hoặc cơ quan kề cận hoặc khi hạch bạch huyết được phát hiện có di căn - chủ yếu ở những bệnh nhân đã điều trị bằng cắt bỏ bàng quang tiệt căn. Hóa trị liệu bổ trợ ít được dùng hơn cho những bệnh nhân có bệnh không thể cắt bỏ (lan rộng tới khung chậu).

UNG THƯ NIỆU QUẢN VÀ BỂ THẬN

Ung thư bể thận và niệu quản là hiếm và hay gặp hơn ở người hút thuốc, những người bị bệnh thận Balkan, những người nhiễm Thorotrast (một chất cản quang với hoạt tính phóng xạ thorium được sử dụng cho tới những năm 1960) hoặc những người có tiền sử lạm dụng các thuốc giảm đau kéo dài. Đa số là carcinoma tế bào chuyển tiếp. Huyết niệu vi thể hoặc đại thể gặp ở hầu hết các bệnh nhân và đau cạnh sườn thứ phát do chảy máu và tắc nghẽn thì ít gặp hơn. Giống như ung thư bàng quang nguyên phát, tế bào học nước tiểu thường dương tính. Các dấu hiệu phổ biến nhất xác định lúc chụp cản quang bể thận bao gồm thiếu hụt đổ đầy trong lòng ống, không nhìn thấy hệ thống ống góp một bên và thận ứ nước. Những khối u bể thận và niệu quản phải được phân biệt với sỏi, cục máu, hoại tử nhú hoặc viêm, hoặc các tổn thương nhiễm trùng. Đôi khi, có thể vào được những tổn thương như vậy để hướng dẫn sinh thiết, đốt bằng tia điện, hoặc cắt qua soi niệu quản. Điều trị dựa trên vị trí, kích thước, độ sâu của sự thâm nhiễm và số lượng các khối u. Hầu hết ung thư như vậy đều được cắt bỏ bằng cắt thận - niệu quản (với các tổn thương ở niệu quản trên và bể thận) hoặc cắt đoạn niệu quản (với các tổn thương ở đầu xa niệu quản). Cắt nội soi có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có chức năng thận hạn chế và trong xử trí ung thư đường niệu trên, mức độ thấp, tập trung.

CÁC KHỐI U NGUYÊN PHÁT Ở THẬN

1. CARCINOMA TẾ BÀO THẬN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Huyết niệu đại thể hoặc vi thể
- Đau vùng cạnh sườn hoặc khối cạnh sườn ở một số bệnh nhân
- Các triệu chứng toàn thân như sốt, sụt cân có thể nổi trội
- Khối u rắn của thận trên chẩn đoán hình ảnh.

Nhận định chung

Carcinoma tế bào thận chiếm khoảng 2,3% các trường hợp ung thư ở người trưởng thành. Ở Mỹ năm 1998 có khoảng 29.900 trường hợp carcinoma được chẩn đoán và 11.600 trường hợp tử vong. Carcinoma tế bào thận có tỷ lệ mắc cao nhất ở tuổi 60 và tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

Nguyên nhân còn chưa rõ. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ môi trường có ý nghĩa duy nhất được xác định. Carcinoma tế bào thận được xác định là có yếu tố gia đình (hội chứng Hippel- Lindau) cũng như đi kèm với bệnh bàng quang liên quan đến thẩm phân máu, nhưng các khối u tự phát lại phổ biến hơn cả.

Carcinoma tế bào thận có nguồn gốc từ các tế bào ống lượn gần. Các loại tế bào khác nhau (rõ ràng, dạng hạt, hình thoi) và các kiểu mô học (tuyến nang, nhú, rắn) được quan sát. Tuy nhiên, các loại tế bào và mẫu mô học không ảnh hưởng tới điều trị. Sự phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư thận được chỉ ra trong bảng 6- 12.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Về mặt tiền sử thì có tới 60% bệnh nhân có huyết niệu đại thể hoặc vi thể. Đau vùng cạnh sườn hoặc khối u vùng bụng được xác định ở khoảng 30% các trường hợp. Tam chứng đau vùng cạnh sườn, huyết niệu và khối u chỉ được phát hiện ở khoảng 10- 15% các bệnh nhân và thường là dấu hiệu của bệnh quá phát. Các triệu chứng của di căn (ho, đau xương) xảy ra ở 20- 30% bệnh nhân. Vì siêu âm và chụp cắt lớp vi tính được sử dụng rộng rãi, các khối u thận có thể được phát hiện một cách tình cờ ở những bệnh nhân không có triệu chứng tiết niệu.

Bảng 6- 12. Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư thận

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
T0	Không có bằng chứng của ung thư nguyên phát
T1	Khối u ≤ 7cm giới hạn ở thận
T2	Khối u > 7cm giới hạn ở thận
T3a	Khối u xâm lấn tuyến thượng thận hoặc mô quanh thận
T3b	Khối u lan rộng vào tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ
T3c	Khối u lan rộng vào tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ trên cơ hoành
T4	Khối u xâm lấn ra ngoài cân Gerota
N: Hạch bạch huyết vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết
N2	Di căn nhiều hạch bạch huyết
N3	Di căn hạch bạch huyết > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Huyết niệu gặp ở 60% các bệnh nhân. Các hội chứng cận u không phải là hiếm gặp trong carcinoma tế bào thận. Bệnh tăng hồng cầu do tăng tạo ra erythropoietin xảy ra ở 5% bệnh nhân, mặc dù thiếu máu là thường gặp hơn; tăng calci huyết có thể gặp tới 10% các bệnh nhân. Hội chứng Stauffer là hội chứng rối loạn chức năng gan có thể hồi phục ở bệnh nhân không có di căn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Những khối u thận thường được phát hiện đầu tiên bằng chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch. Muốn đánh giá sâu hơn thì cần siêu âm để xác định xem u dạng rắn hay u dạng nang. Chụp cắt lớp vi tính là phương tiện chẩn đoán hình ảnh có giá trị nhất trong carcinoma tế bào thận. Nó có thể xác định đặc tính của khối u và ở các giai đoạn sâu hơn là tổn thương của các hạch bạch huyết vùng, tĩnh mạch thận hoặc tổn thương gan. Nó cũng cung cấp thông tin có giá trị về thận đối bên (hoạt động, khối

u hai bên). Chụp X quang ngực loại trừ di căn phổi và nên chụp cắt lớp vi tính hệ thống xương với những u lớn, ở những bệnh nhân có đau xương và tăng phosphatase kiềm. MRI và siêu âm hai chiều Doppler là các phương pháp tuyệt vời để đánh giá sự hiện hữu và lan rộng của khối u gây nghẽn tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ ở một số bệnh nhân.

Chẩn đoán phân biệt

Các tổn thương dạng rắn ở thận cần nghĩ tới carcinoma tế bào thận cho tới khi chứng minh được nó là loại khác. Các khối u rắn khác bao gồm u mạch cơ mỡ (tỷ trọng mỡ thường có thể quan sát được qua CTscan); ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận (hay ở trung tâm, tổn thương hệ ống góp, tế bào niệu dương tính); các khối u thượng thận (trước trên của thận), u tế bào hạt tuyến mang tai (không thể phân biệt với carcinoma tế bào thận trước phẫu thuật); và các áp xe thận.

Điều trị và tiên lượng

Cắt toàn bộ thận là cách điều trị chính yếu cho carcinoma tế bào thận khu trú. Các khối u giới hạn trong vỏ thận (T1- T2) cho thấy khả năng sống sót sau 5 năm mà không bị bệnh là 90- 100%. Những khối u lan rộng ra ngoài vỏ thận (T3 hoặc T4) và những khối u hạch dương tính có tỷ lệ sống sót sau 5 năm mà không có bệnh tương ứng là 50- 60% và 0- 15%. Không có liệu pháp hóa chất nào có hiệu quả với carcinoma tế bào thận di căn. Vinblastin là thuốc có hiệu quả nhất, với tỷ lệ đáp ứng một phần khi điều trị ngắn hạn là 15%. Những thay đổi trong đáp ứng sinh học được chú ý nhiều bao gồm inlerferon alpha và interleukin- 2 với tỷ lệ đáp ứng tương ứng là 15- 20% và 15- 35% đã được ghi nhận. Những đáp ứng có khuynh hướng ngả về các khối u có tỷ trọng thấp, bệnh di căn giới hạn ở phổi và tình trạng tốt. Vì những tỷ lệ đáp ứng thấp này, những thăm dò mới đang được tiến hành với các vaccin u và liệu pháp gen.

Một nhóm nhỏ các bệnh nhân di căn sống sót kéo dài, đó là những bệnh nhân di căn đơn độc có thể cắt bỏ được. Trong nhóm này, cắt toàn bộ thận và cắt khối di căn sẽ đưa đến tỷ lệ sống sót không có bệnh trong 5 năm là 15- 30%.

2. NHỮNG KHỐI U KHÁC Ở THẬN

U tế bào hạt tuyến mang tai (Oncocytoma) chiếm khoảng 3- 5% những khối u ở thận và không thể phân biệt được với carcinoma tế bào thận bằng

tất cả các kỹ thuật ghi hình. Về mặt sinh học của những tổn thương này chưa được xác định rõ. Những khối u này có thể gặp ở những cơ quan khác, bao gồm tuyến thượng thận, tuyến nước bọt, tuyến giáp và cận giáp.

Khối u mạch cơ mỡ là những khối u lành tính hiếm gặp bao gồm mỡ, cơ trơn và mạch máu. Chúng phổ biến nhất ở những bệnh nhân có xơ hóa củ (thường là nhiều và ở hai bên) hoặc ở những phụ nữ từ trẻ đến trung niên. Chụp cắt lớp vi tính có thể xác định thành phần mỡ để chẩn đoán u mạch cơ mỡ. Những tổn thương không triệu chứng và có đường kính < 5cm thì thường không cần can thiệp gì.

NHỮNG KHỐI U THỨ PHÁT Ở THẬN

Thận không phải là vị trí hiếm gặp của bệnh di căn. Với các khối u rắn, phổi là vị trí phổ biến nhất (20%), sau đó là vú (10%, dạ dày (10%), và thận đối bên (10%). U lympho cả Hodgkin và không Hodgkin có thể cũng gây tổn thương thận, dù nó có khuynh hướng là quá trình thâm nhiễm lan tỏa dẫn đến thận to hơn là khối u riêng rẽ.

NHỮNG KHỐI U NGUYÊN PHÁT Ở TINH HOÀN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khối u phổ biến nhất ở nam giới tuổi từ 20- 35.
- Biểu hiện điển hình là cục không đau do bệnh nhân xác định.
- Cắt bỏ tinh hoàn là cần thiết cho chẩn đoán

Nhận định chung

Những khối u ác tính ở tinh hoàn là hiếm, khoảng 2- 5 trường hợp trong 100 000 nam giới Mỹ hàng năm. 90- 95% tất cả các khối u nguyên phát ở tinh hoàn là khối u tế bào mầm (u tinh và không phải u tinh), phần còn lại là u không phải tế bào mầm (tế bào Leydig, tế bào Sertoli, u nguyên bào tuyến sinh dục). Khả năng phát triển ung thư tinh hoàn trong cuộc đời là 0,2% ở nam giới Mỹ da trắng. Với quan điểm này, chúng ta sẽ chỉ xem xét các khối u tế bào mầm. Tỷ lệ sống sót trong ung thư tinh hoàn đã được cải thiện rõ rệt trong những năm gần đây do sự phát triển và áp dụng hóa trị liệu kết hợp hiệu quả.

Ung thư tinh hoàn thường gặp hơn một chút ở bên phải so với bên trái, ngang với tăng tỷ lệ tinh hoàn ẩn ở bên phải. Một đến hai phần trăm những khối u tinh hoàn là ở hai bên và tới 50% những nam giới này có tiền sử tinh hoàn ẩn một bên hoặc hai bên. Những khối u tinh hoàn nguyên phát hai bên có thể xảy ra một cách đồng thời hoặc không nhưng có khuynh hướng có cùng dạng mô học. U tinh là phát hiện mô học phổ biến nhất trong những khối u tinh hoàn nguyên phát hai bên trong khi u lympho ác tính là khối u tinh hoàn hai bên phổ biến nhất.

Trong khi nguyên nhân của ung thư tinh hoàn còn chưa rõ, cả yếu tố bẩm sinh và mắc phải cũng đi kèm với sự phát triển khối u. Khoảng 5% của những khối u tinh hoàn phát triển ở những bệnh nhân có tiền sử tinh hoàn ẩn với u tinh là phổ biến nhất. Tuy nhiên, 5- 10% những khối u này xảy ra ở tinh hoàn bình thường bên đối diện. Nguy cơ tương đối của sự phát triển ác tính là cao nhất đối với tinh hoàn trong ổ bụng (1: 20) và thấp hơn với tinh hoàn ở bẹn (1: 80). Đưa tinh hoàn ẩn xuống bìu (thủ thuật cố định tinh hoàn) không làm thay đổi được khả năng ác tính của tinh hoàn ẩn, tuy nhiên, nó tạo thuận lợi để khám và phát hiện khối u.

Ở động vật thí nghiệm, dùng estrogen ngoại sinh trong khi mang thai đi kèm với tăng nguy cơ tương đối của những khối u tinh hoàn và tỷ lệ này thay đổi từ 2,8- 5,3. Những yếu tố mắc phải khác như teo tinh hoàn liên quan đến nhiễm trùng và chấn thương; tuy nhiên, mối liên quan giữa các nguyên nhân chưa được thiết lập.

Mô bệnh học và phân giai đoạn lâm sàng

Từ quan điểm điều trị, carcinoma tình hoàn có thể được chia thành 2 loại chính:(1) không phải u tinh, bao gồm carcinoma tế bào phôi (20%), u quái (5%), carcinoma màng đệm (< 1%), và loại tế bào hỗn hợp (40%); và (2) u tinh (35%). Trong hệ thống các giai đoạn được áp dụng phổ biến cho những khối u tế bào mầm không thuộc loại u tinh thì tổn thương giai đoạn A chỉ giới hạn tới tinh hoàn, giai đoạn B có tổn thương hạch vùng ở sau màng bụng và giai đoạn C có di căn xa. Với u tinh, hệ thống Anderson được dùng phổ biến. Trong hệ thống này thì tổn thương giai đoạn I giới hạn ở tinh hoàn, tổn thương giai đoạn II sẽ lan tới các hạch bạch huyết sau màng bụng, và tổn thương giai đoạn III là có tổn thương hạch phía trên cơ hoành hoặc nội tạng. Hệ thống phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư tinh hoàn được chỉ ra trong bảng 6- 13.

Bảng 6- 13. Hệ thống phân loại TNM cho ung thư tinh hoàn

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
To	Không có bằng chứng của khối u nguyên phát
Tis	Ung thư trong ống (CIS)
T1	Giới hạn ở tinh hoàn không xâm lấn mạch máu
T2	Xâm lấn ra ngoài màng trắng tinh hoàn hoặc vào mào tinh, hoặc giới hạn ở tinh hoàn với xâm lấn mạch máu
T3	Xâm lấn thừng tinh
T4	Xâm lấn bìu
N: Hạch vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
No	Không có di căn hạch vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết có đường kính ≤ 2cm.
N2	Di căn một hạch bạch huyết có đường kính > 2cm và < 5cm hoặc nhiều hạch mà không có hạch nào có đường kính > 5cm.
N3	Di căn hạch bạch huyết có đường kính > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
Mo	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Triệu chứng phổ biến nhất của ung thư tinh hoàn là tinh hoàn to ra, không đau. Những cảm giác nặng nề không phải là hiếm gặp. Lúc đầu bệnh nhân thường nhận ra những bất thường nhưng phải tới 3- 6 tháng sau mới tìm kiếm sự giúp đỡ về mặt y tế. Đau tinh hoàn cấp do xuất huyết trong tinh hoàn xảy ra trong 10% các trường hợp. Mười phần trăm bệnh nhân là không có triệu chứng, và 10% có các triệu chứng liên quan tới bệnh di căn như đau lưng (di căn sau màng bụng), ho (di căn phổi) hoặc phù chân (tắc nghẽn tĩnh mạch chủ). Khối u tinh hoàn hoặc tinh hoàn to lan tỏa được phát hiện trên khám thực thể trong đa số các trường hợp. Tràn dịch tinh mạc thứ phát có thể gặp ở 5- 10% các trường hợp. Khi bệnh quá phát, hạch trên xương đòn có thể được xác định và khám bụng có thể sờ thấy khối u sau màng bụng. Chứng vú to gặp ở 5% các khối u tế bào mầm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Một vài chỉ điểm về sinh hóa là quan trọng trong chẩn đoán và điều trị carcinoma tinh hoàn, bao gồm HCG, alpha- fetoprotein và LDH. Alpha fetoprotein chưa bao giờ tăng trong u tinh, còn HCG thì đôi khi tăng trong u tinh, những mức này có khuynh hướng thấp hơn ở những bệnh nhân không phải loại u tinh. LDH có thể tăng trong hai loại khối u. Các xét nghiệm chức năng gan có thể tăng khi có di căn gan, và thiếu máu có thể có trong tình trạng bệnh quá phát. Ở những bệnh nhân bị bệnh quá phát và áp dụng hóa trị liệu thì chức năng thận được đánh giá bằng độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể xác định một cách dễ dàng xem khối u có nguồn gốc ở trong hay ngoài tinh hoàn. Một khi chẩn đoán ung thư tinh hoàn được thiết lập bằng cách phẫu thuật tinh hoàn, thì việc phân giai đoạn lâm sàng của bệnh là dựa vào chụp X quang ngực và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng và vùng chậu.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán sai trên thăm khám lâm sàng ban đầu lên tới 25% bệnh nhân có những khối u ở tinh hoàn. Chẩn đoán phân biệt những khối ở bìu đã được thảo luận ở phần trước trong chương này. Siêu âm bìu nên được thực hiện nếu thấy có bất kỳ nghi ngờ nào. Mặc dù hầu hết các khối u trong tinh hoàn là ác tính thì một tổn thương lành tính như nang mào tinh hoàn có thể gặp một cách hiếm hoi. Nang mào tinh hoàn thường là những cục lành tính rất nhỏ chỉ khu trú ở dưới màng trắng tinh hoàn; tuy nhiên, đôi khi nang cũng có thể lớn.

Điều trị

Thăm dò vùng bẹn với khống chế mạch máu của thừng tinh là can thiệp sớm đầu tiên để loại trừ u. Nếu ung thư không thể được loại trừ bằng khám tinh hoàn thì phẫu thuật cắt tinh hoàn triệt để được đưa ra. Các cách tiếp cận bìu và sinh thiết tinh hoàn mở thì nên tránh. Điều trị sâu hơn là phụ thuộc vào mô học của khối u cũng như giai đoạn lâm sàng.

Tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với u tinh giai đoạn I và IIa (tổn thương sau màng bụng có đường kính < 10cm) đã điều trị bằng cách cắt tinh hoàn triệt để và tia xạ sau màng bụng, sẽ tương ứng là: 98% và 92- 94%. Ung thư ở giai đoạn muộn như giai đoạn IIb (tổn thương sau màng bụng > 10cm) và giai đoạn III chủ yếu là hóa trị liệu (etoposid và cisplatin hoặc cisplatin, etoposid

và bleomycin). Chín mươi nhăm phần trăm bệnh nhân ung thư giai đoạn III sẽ đạt tới đáp ứng hoàn toàn sau cắt bỏ tinh hoàn và hóa trị liệu. Phẫu thuật cắt bỏ những khối u còn lại sau màng bụng chỉ được thực hiện nếu khối u có đường kính trên 3 cm, dưới 40% các trường hợp sẽ che dấu carcinoma còn lại.

Tới 75% loại không phải u tinh giai đoạn A được điều trị chỉ bằng cắt bỏ tinh hoàn. Hiện tại, những bệnh nhân này có thể được điều trị bằng phẫu tích hạch bạch huyết sau màng bụng để bảo tồn sự phân bố giao cảm cho sự phóng tinh. Một số bệnh nhân có những tiêu chuẩn đặc hiệu có thể được đề nghị theo dõi. Những tiêu chuẩn này là: (1) khối u giới hạn trong màng trắng tinh hoàn (T1); (2) khối u không chứng minh được là có xâm lấn mạch máu; (3) những mốc khối u bình thường hóa sau phẫu thuật cắt tinh hoàn; (4) chụp X quang chỉ ra là không có bằng chứng của bệnh (chụp X quang và CT scan ngực); và (5) bệnh nhân tin cậy được. Theo dõi nên được xem xét theo quá trình tích cực bởi cả thầy thuốc và bệnh nhân. Bệnh nhân được theo dõi hàng tháng trong 2 năm đầu và 2 tháng trong 3 năm. Những mốc của khối u được ghi nhận mỗi lần khám và chụp X quang, CT scan ngực được tiến hành mỗi 3- 4 tháng. Sau đó tiếp tục theo dõi sau 3 năm đầu; tuy nhiên, hầu hết tái phát xảy ra trong 8- 10 tháng đầu. Với những ngoại lệ hiếm gặp, bệnh nhân tái phát có thể được điều trị bằng hóa trị liệu hoặc phẫu thuật. Tỷ lệ sống sót 5 năm ở những bệnh nhân giai đoạn A từ 96-100%, còn với giai đoạn B thể tích nhỏ thì tỷ lệ này là 90%.

Những bệnh nhân có tổn thương sau màng bụng lớn (những u cục > 3cm) hoặc khối u không thuộc loại u tinh di căn được điều trị bằng hóa trị liệu kết hợp chủ yếu là cisplatin sau cắt bỏ tinh hoàn (etoposid và cisplatin hoặc cisplatin, etoposid và bleomycin). Nếu các mốc của khối u bình thường và khối u còn lại lớn hơn 3 cm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, thì việc cắt bỏ khối u đó là bắt buộc bởi vì 20% thời gian khối u này sẽ che dấu ung thư còn lại và 40% thời gian khối u sẽ là u quái. Thậm chí, nếu những bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn với hóa trị liệu, thì việc cắt hạch bạch huyết sau phúc mạc được một số nhà chuyên môn ủng hộ vì 10% bệnh nhân có thể che dấu carcinoma còn lại và 10% có thể là u quái ở sau phúc mạc. Nếu các mốc của khối u không trở lại bình thường sau hóa trị liệu đầu tiên, thì hóa trị liệu bổ sung là cần thiết (cisplatin, etoposid, bleomycin, ifosfamid).

Tiên lượng

Những bệnh nhân có tổn thương lan tỏa hoặc lớn sau phúc mạc mà được điều trị bằng hóa trị liệu tiếp sau phẫu thuật sẽ có tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 55- 80%.

NHỮNG KHỐI U THỨ PHÁT CỦA TINH HOÀN

Những khối u thứ phát của tinh hoàn là hiếm. U lympho là khối u tinh hoàn phổ biến nhất ở bệnh nhân trên 50 tuổi và là u tinh hoàn thứ phát phổ biến nhất, chiếm khoảng 5% tất cả các khối u tinh hoàn. Có thể gặp trong 3 nhóm lâm sàng: (1) như là biểu hiện muộn của u lympho lan rộng; (2) như là biểu hiện đầu tiên của bệnh không rõ ràng về mặt lâm sàng; và (3) như là bệnh ngoài hạch nguyên phát. Cắt bỏ tinh hoàn tiệt căn được chỉ định để thiết lập chẩn đoán. Tiên lượng liên quan tới giai đoạn của bệnh.

Di căn tới tinh hoàn là hiếm. Vị trí nguyên phát phổ biến nhất là tuyến tiền liệt, sau đó là phổi, đường tiêu hóa, u melanin và thận.

Hệ thần kinh 7

BS. Michael J.Aminoff FRCP
BS. Phan Hồng Minh

ĐAU ĐẦU

Đau đầu là một triệu chứng thường gặp do nhiều nguyên nhân khác nhau, do vậy việc xác định nguyên nhân của đau đầu cũng khó khăn. Mặc dù không phải tất cả bệnh nhân đau đầu đều có tổn thương cấu trúc nhưng cũng cần phải nghĩ đến điều này ở bệnh nhân đau đầu. Chẳng hạn khoảng một phần ba bệnh nhân u não có biểu hiện đầu tiên là đau đầu. Cường độ, tính chất, vị trí đau đầu và đặc biệt là khoảng thời gian của cơn đau đầu và các triệu chứng thần kinh kèm theo có thể giúp cho chẩn đoán nguyên nhân. Khởi phát đau đầu dữ dội ở bệnh nhân trước đó khỏe mạnh thì hầu như chắc chắn có liên quan đến tổn thương nội sọ như chảy máu dưới nhện, hoặc viêm màng não. Đau đầu làm rối loạn giấc ngủ, đau đầu khi gắng sức, đau đầu kịch phát muộn thường gợi ý có tổn thương cấu trúc, cũng như đau đầu có triệu chứng thần kinh kèm theo như u ám, ảnh hưởng đến thị giác hoặc chi, co giật, hoặc thay đổi trạng thái tâm thần. Đau đầu mạn tính thường là đau đầu kiểu đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, hoặc đau đầu do trầm cảm, nhưng cũng có thể liên quan đến tổn thương nội sọ, chấn thương đầu, tổn thương đốt sống cổ, bệnh của răng hoặc mắt, bệnh của khớp thái dương hàm dưới, viêm xoang, tăng huyết áp, và rất nhiều các rối loạn nội khoa chung khác. Tùy theo biểu hiện lâm sàng ở từng trường hợp cụ thể mà có chỉ định cận lâm sàng cần thiết như CT scan hoặc MRI sọ, điện não đồ, chọc dịch não tủy. Chẩn đoán và điều trị các rối loạn thần kinh trong đau đầu được xem xét trong từng rối loạn dưới đây.

Đau đầu do căng thẳng

Bệnh nhân thường khó tập trung và triệu chứng phế vị không đặc hiệu khác, đau âm ỉ như bị kẹp đầu và đau tăng khi stress, mệt mỏi, tiếng ồn hoặc ánh sáng. Thường đau toàn đầu, có thể đau nhiều ở cổ hoặc vùng chẩm và không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Điều trị bằng thuốc giảm đau thông thường không có kết quả, thuốc điều trị đau nửa đầu đôi khi có kết quả (xem

phần đau đầu kiểu đau nửa đầu dưới đây). Các liệu pháp thư giãn cũng có tác dụng như xoa bóp, tắm nước nóng, và phản hồi sinh học. Phát hiện các nguyên nhân gây mệt mỏi kéo dài giúp cho điều trị tốt hơn.

Đau đầu do trầm cảm

Đau đầu tăng về buổi sáng và có các triệu chứng trầm cảm khác. Đau đầu thường có ảo giác. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng cũng như tư vấn tâm thần.

Đau đầu kiểu đau nửa đầu

Đau đầu kiểu đau nửa đầu cổ điển là đau một bên theo nhịp đập của mạch thành cơn xảy ra ở tuổi trưởng thành. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp đau đầu không giống với đau đầu kiểu đau nửa đầu cổ điển mặc dù chúng có các biểu hiện phối hợp và đáp ứng với thuốc điều trị đau đầu kiểu đau nửa đầu,điều đó gợi ý rằng chúng có chung bản chất. Nhìn chung đau đầu kiểu đau nửa đầu có thể đau một bên hay toàn đầu, đau theo nhịp đập của mạch hay đau âm ỉ, đôi khi kèm theo biếng ăn, buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng, sợ tiếng động, nhìn mờ. Thường đau từ từ tăng dần và kéo dài vài giờ hoặc lâu hơn. Đau đầu kiểu đau nửa đầu liên quan đến giãn mạch quá mức và mạch đập của các nhánh của động mạch cảnh ngoài. Các dấu hiệu thần kinh khu trú xảy ra trước hoặc trong cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu là do co mạch của các nhánh của động mạch cảnh trong. Rối loạn thị giác là hay gặp nhất và có thể có rối loạn thị trường ảo thị ánh sáng như đom đóm, lóe sáng, đường zic zắc của ánh sáng; hoặc rối loạn thị trường kết hợp với ảo thị ánh sáng (ám điểm lấp lánh). Các dấu hiệu khu trú khác như thất ngôn, dị cảm, đau nhói hoặc yếu chân tay có thể xảy ra.

Bệnh nhân thường có tiền sử gia đình đau đầu kiểu đau nửa đầu. Sang chấn tâm lý, sang chấn cơ thể, thiếu ngủ hoặc ngủ quá nhiều, bỏ bữa, một số thức ăn (ví dụ chocolate), uống rượu, kinh nguyệt, hoặc dùng thuốc tránh thai đường uống là các điều kiện thuận lợi xuất hiện cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu.

Đau đầu kiểu đau nửa đầu động mạch thân nền là dạng ít gặp với các triệu chứng rối loạn thị giác ở cả hai mắt, sau đó là nói khó, loạng choạng, ù tai, dị cảm quanh miệng và đôi khi là rối loạn ý thức thoáng qua hoặc tình trạng lú lẫn. Tiếp theo là đau đầu theo nhịp đập của mạch (thường ở vùng chẩm) thường có buồn nôn và nôn.

Đau nửa đầu thể mắt thường là đau một bên có buồn nôn và nôn,nhìn đôi do liệt vận nhãn ngoài thoáng qua. Liệt vận nhãn là do liệt dây III, đôi khi dây VI cũng bị tổn thương, cơn đau kéo dài vài ngày thậm chí hàng tuần. Nhánh mắt của dây V cũng bị tổn thương ở một số bệnh nhân. Đau nửa đầu thể mắt hiếm gặp, nguyên nhân của đau nửa đầu thể mắt thường là dị dạng động mạch cảnh trong, đái tháo đường.

Trong một số ít các trường hợp đau đầu kiểu đau nửa đầu các dấu hiệu thần kinh hoặc rối loạn cơ thể trở thành biểu hiện duy nhất (đau nửa đầu tương đương). Cũng rất hiếm khi các dấu hiệu thần kinh tồn tại vĩnh viễn sau cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu.

Sinh lý bệnh của đau đầu kiểu đau nửa đầue có lẽ liên quan đến chất dẫn truyền thần kinh serotonin. Đau đầu có thể là do giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh ở dây V dẫn tới quá trình viêm. Một cơ chế khác có lẽ liên quan đến sự hoạt hóa nhân Raphe.

Điều trị đau đầu kiểu đạu nửa đầu bao gồm loại bỏ các yếu tố thuận lợi, điều trị ngăn ngừa cơn hoặc điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

Trong cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu nhiều bệnh nhân cảm thấy dễ chịu khi nằm nghỉ trong phòng tối, yên tĩnh. Uống ngay thuốc giảm đau thông thường (ví dụ aspirin) có tác dụng giảm đau, nhưng điều trị bằng thuốc co mạch ngoài sọ và các thuốc khác đôi khi là cần thiết. Cafergot, một thuốc phối hợp của ergotamin tartrat (1mg) và caffein (100mg) thường là có tác dụng; uống 1 hoặc 2 viên khi đau đầu hoặc khi có tiền triệu sau đó cách 30 phút uống 1 viên nếu cần thiết, tối đa 6 viên trong cơn đau và 10 viên trong 1 tuần. Do giảm hấp thu hoặc nôn trong cơn đau nên thuốc uống đôi khi không có tác dụng. Cafergot đặt hậu môn ở dạng viên đạn (mỗi viên chứa 2 mg ergotamin mỗi lần dùng nửa viên đến một viên); khí dung ergotamin tartrat (0,36 mg một lần; tối đa 6 lần trong một cơn) hoặc đặt dưới lưỡi (viên 2 mg; không quá 3 viên trong 24 giờ); hoặc dihydroergotamin mesylat tiêm (0,5 - 1 mg tiêm tĩnh mạch hoặc 1- 2 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp) có thể có tác dụng. Các thuốc có chứa ergotamin có tác động đến tử cung có thai, vì vậy không được dùng thuốc khi có thai. Sumatriptan là một thuốc có tác dụng cắt cơn nhanh khi được tiêm dưới da bằng dụng cụ tiêm tự động. Sumatriptan có ái lực cao với thụ thể serotonin 1. Có lẽ sumatriptan không được dùng cho phụ nữ có thai.

Điều trị ngừa cơn là cần thiết nếu đau đầu kiểu đau nửa đầue xảy ra trên 2 hoặc 3 cơn trong một tháng. Các thuốc thường dùng trong điều trị ngừa cơn được liệt kê ở bảng 7- 1. Các tác dụng chưa rõ ràng nhưng có lẽ tác dụng đến cả mạch máu ngoài não và làm ổn định hệ serotonin ở não.

Một vài thuốc được dùng thử cho đến khi có tác dụng. Khi đã tìm được thuốc có tác dụng cần phải dùng liên tục trong vài tháng. Nếu bệnh nhân không còn cơn đau đầu thì giảm liều và dừng thuốc.

Thuốc chẹn kênh calci có thể làm giảm tần số cơn sau vài tuần, nhưng không làm giảm mức độ và thời gian của cơn đau. Không được dùng với thuốc chẹn beta.

Đau đầu từng vùng (đau thần kinh giống đau nửa đầu)

Đau đầu từng vùng thường gặp ở nam giới tuổi trung niên. Nguyên nhân của đau đầu từng vùng chưa rõ ràng nhưng có thể liên quan đến rối loạn mạch máu hoặc rối loạn hệ serotonin. Thường không có tiền sử gia đình bị đau đầu hoặc đau nửa đầu. Các cơn đau dữ dội ở vùng quanh hốc mắt một bên xảy ra hàng ngày, trong vài tuần và thường kết hợp với một hay nhiều dấu hiệu sau: sung huyết mũi cùng bên, chảy nước mũi, chảy nước mắt, sung huyết mắt và hội chứng Horner. Cơn thường xảy ra vào ban đêm làm bệnh nhân thức giấc và kéo dài dưới 2 giờ. Cơn đau mất đi một cách tự phát và sau đó vài tuần hoặc vài tháng sẽ có cơn tái phát khác. Trong cơn đau, nhiều bệnh nhân nhận thấy rượu làm đau tăng, một số khác thấy rằng sang chấn, ánh sáng, một số thức ăn đẩy nhanh sự xuất hiện cơn. Ở một số trường hợp, cơn đau và các dấu hiệu thần kinh tái phát liên tục không giảm; đây được coi là đau đầu từng vùng mạn tính.

Thăm khám không phát hiện thấy bất thường ngoại trừ hội chứng Horner trong cơn đau hoặc giữa các cơn đau ở bệnh nhân đau đầu từng vùng mạn tính.

Điều trị đau đầu từng vùng bằng thuốc uống nhìn chung không có tác dụng, nhưng tiêm dưới da sumatriptan (6 mg) hoặc dihydroergotamin (1- 2 mg) hoặc ergotamin tartrat khí dung hoặc xông với oxy 100% (7 lít/ phút, trong 15 phút) có thể có tác dụng. Butorphanol tartrat là chế phẩm đối kháng chủ vận opioid tổng hợp có thể có tác dụng khi dùng đường xịt mũi. Ergotamin tartrat là thuốc có tác dụng điều trị ngừa cơn có thể đặt hậu môn (0,5- 1 mg vào buổi tối hoặc ngày 2 lần), hoặc uống (ngày 2 mg), hoặc tiêm dưới da

(0,25 mg x 3 lần/ngày, tuần dùng 5 ngày). Rất nhiều thuốc có tác dụng điều trị ngừa cơn, gồm propranolol, amitriptylin, cyproheptadin, lithium carbonat (phải theo dõi nồng độ lithium máu), prednison (ngày 20- 40 mg hoặc cách ngày, trong 2 tuần, sau đó giảm liều dần), verapamil (ngày 240- 480 mg) và methysergid (ngày 4- 6 mg).

Bảng 7-1. Thuốc điều trị dự phòng Đau nửa đầu

Thuốc	Liều dùng người lớn	Tác dụng phụ
Aspirin	650 - 1950mg	Rối loạn tiêu hoá, chảy máu dạ dày tá tràng
Propranolol	80 - 240mg	Mệt mỏi, trầm cảm, ngủ gà, nôn, buồn nôn, táo bón.
Amitriptylin	10 - 150mg	An thần, khô miệng, táo bón, tăng cân, nhìn mờ, phù, hạ huyết áp, đái khó
Imipramin	10 - 150mg	Tương tự amitriptylin
Sertralin	50 - 200mg	Bồn chồn, ngủ gà, vã mồ hôi, run, rối loạn dạ dày, ruột
Fluoxetin	20 - 60mg	Tương tự sertralin
Ergonovin maleat	0,6 - 2mg	Nôn, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.
Cyproheptadin	12 - 20mg	An thần, khô miệng, đầy bụng, rối loạn dạ dày ruột
Clonidin	0,2 - 0,6mg	Khô miệng, buồn ngủ, an thần, đau đầu, táo bón.
Methysergid	4 - 8mg	Nôn, buồn nôn , ỉa chảy, đau bụng, nổi mẩn, tăng cân, ngủ gà, phù, co mạch ngoại biên. Có thể xơ hoá phúc mạc, màng phổi, xơ van tim
Verapamil[1]	80 - 160mg	Đau đầu, hạ huyết áp, đỏ bừng, phù táo bón, có thể làm block nhĩ thất, suy tim sung huyết nặng thêm.

[1] Các thuốc chẹn calci khác như (nimodipin , nifedipin , diltiazem) cũng được sử dụng.

Viêm động mạch tế bào khổng lồ (động mạch thái dương hoặc động mạch khác của sọ)

Bệnh thường gặp ở người già do tổn thương động mạch thái dương nông, động mạch đốt sống, động mạch mắt, động mạch thể mi sau. Triệu chứng chính là đau đầu, các triệu chứng đau cơ, mệt mỏi, chán ăn, giảm cân và các triệu chứng không đặc hiệu khác thường xuất hiện trước hoặc cùng lúc với đau đầu. Mất thị lực là triệu chứng đáng sợ nhất và cũng thường xảy ra. Thăm khám lâm sàng thấy da vùng đầu và động mạch thái dương tăng cảm giác đau. Điều trị cụ thể được nêu ở chương 18, tập I.

Đau đầu sau chấn thương

Có nhiều triệu chứng không đặc hiệu xảy ra sau chấn thương vùng đầu bất kể, có mất ý thức hay không. Đau đầu là triệu chứng nổi bật. Một số tác giả cho rằng yếu tố tâm lý là quan trọng vì không có mối tương quan giữa mức độ nặng của chấn thương với các dấu hiệu thần kinh.

Đau đầu thường xuất hiện sau một vài ngày, có thể nặng lên ở những tuần sau và sau đó đỡ dần. Đau đầu thường âm ỉ theo mạch đập khu trú ở một vùng, một bên hoặc lan tỏa. Đôi khi có nôn, buồn nôn hoặc ám điểm nhấp nháy.

Có thể có chóng mặt và thường xảy ra khi thay đổi tư thế hoặc cử động đầu. Giảm trí nhớ, kém tập trung, cảm xúc không ổn định, dễ nổi nóng cũng là các triệu chứng thường gặp và đôi khi là triệu chứng nổi bật. Thời gian tồn tại của các triệu chứng một phần phụ thuộc vào mức độ của chấn thương nhưng có khi với chấn thương không đáng kể các triệu chứng cũng tồn tại hàng tháng.

Các xét nghiệm cận lâm sàng thường ít có giá trị. Điện não đồ có thể thấy các biến đổi nhỏ không đặc hiệu, trong khi đó ghi điện rung giật nhãn cầu có thể thấy biểu hiện bệnh lý tiền đình trung ương hay ngoại biên. Chụp CT-Scan hoặc MRI sọ não đa số là bình thường. Điều trị là khó khăn nhưng tiên lượng tốt và phục hồi dần dần tùy thuộc vào nghề nghiệp. Đau đầu thường đáp ứng với các thuốc giảm đau thông thường, trong trường hợp đau đầu nhiều, việc điều trị bằng amitriptylin, propranolol hoặc các dẫn xuất ergotamin là cần thiết.

Đau đầu khi ho

Ho (cũng như gắng sức, hắt hơi, cười) có thể gây đau đầu dữ dội nhưng rất may là đau đầu này chỉ kéo dài trong một vài phút. Cơ chế sinh bệnh học chưa biết rõ và thường không có tổn thương cấu trúc. Dù sao tổn thương nội sọ thường là hố sau (dị dạng Arnold-Chiari, chèn ép vào động mạch nền) thấy ở 10% các trường hợp, u não và các tổn thương choán chỗ nội sọ khác đôi khi cũng có biểu hiện này. Vì vậy cần tiến hành chụp CT- Scan hoặc MRI ở tất cả các bệnh nhân và nhắc lại thường xuyên trong vài năm vì một tổn thương nhỏ lúc đầu có thể bị bỏ qua.

Đau đầu này thường tự giảm đi mặc dù nó có thể tồn tại trong vài năm.

Đôi khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn sau khi chọc dịch não tủy mà không rõ cơ chế. Có thể dùng indomethacin (75- 150 mg) để giảm đau.

Đau đầu do các nguyên nhân thần kinh khác

Tất cả các tổn thương choán chỗ nội sọ đều có thể gây đau đầu do các mạch máu bị đè đẩy. Các u ở hố sau thường gây đau đầu vùng chẩm, u trên lều thường gây đau đầu hai bên trán, tuy nhiên điều này không phải lúc nào cũng đúng. Đau đầu không phải là triệu chứng đặc hiệu và có thể có nhiều mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng. Khi thay đổi tư thế hoặc gắng sức đau đầu có thể tăng lên, và có thể nôn, buồn nôn nhưng các triệu chứng này cũng có trong đau đầu kiểu đau nửa đầu. Đau đầu cũng là triệu chứng của các tổn thương giả u của não (xem ở dưới). Các dấu hiệu rối loạn chức năng khu trú hoặc lan tỏa của não hoặc các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ sẽ chỉ ra sự cần thiết để tiến hành các xét nghiệm sâu hơn. Tương tự như vậy, đau đầu tăng dần hoặc đau đầu mới xuất hiện ở tuổi trung niên hoặc tuổi già cũng đáng phải làm các xét nghiệm nếu không thấy nguyên nhân cụ thể.

Bệnh mạch máu não có thể đau đầu nhưng cơ chế chưa rõ. Đau đầu có thể xảy ra trong tắc động mạch cảnh trong hoặc mổ động mạch cảnh hoặc sau mổ bóc tách nội mạc động mạch cảnh. Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng kèm theo và từng trường hợp cụ thể thì việc chẩn đoán bệnh là tương đối dễ.

Đau đầu dữ dội cấp tính gặp trong chảy máu màng não và viêm màng não; các dấu hiệu kích thích màng não và rối loạn ý thức chỉ ra sự cần thiết của việc tiến hành các xét nghiệm.

Đau đầu âm ỉ hoặc đau theo nhịp mạch cũng có thể xảy ra sau chọc dịch não tuỷ và có thể kéo dài vài ngày. Đau đầu tăng lên khi ngồi và giảm đi khi nằm. Cơ chế chính xác chưa biết nhưng có lẽ do rò dịch não tủy qua lỗ chọc ở màng cứng. Tỷ lệ đau đầu sau chọc dịch não tủy có thể giảm đi nếu sử dụng kim nhỏ và tỷ lệ này cũng giảm nếu sau chọc dịch não tủy bệnh nhân nằm ngửa hoặc nằm sấp.

ĐAU MẶT

Đau dây thần kinh sinh ba (dây V)

Bệnh thường gặp ở tuổi trung niên, nữ nhiều hơn nam. Các cơn đau xuất hiện ngắn đột ngột, thường xuất hiện ở một bên miệng, sau đó lan ra tai, mắt, lỗ mũi ngoài cùng bên. Các yếu tố như sờ, cử động, uống thuốc có thể làm xuất hiện cơn đau hoặc cơn đau tăng lên. Vì vậy, để giảm khả năng xuất

hiện cơn đau, rất nhiều bệnh nhân cố giữ chặt mắt khi nói. Cơn đau có thể giảm tự nhiên sau vài tháng hoặc lâu hơn. Khi bệnh tiến triển, khoảng cách giữa các cơn đau ngắn đi và giữa các cơn đau dữ dội, bệnh nhân vẫn đau âm ỉ. Vị trí đau thường ở một bên lan theo các nhánh của dây V thường là nhánh V_2 hoặc nhánh V_3.

Đau mặt do đau dây V cần phân biệt với đau mặt do các nguyên nhân khác. Thăm khám thần kinh không phát hiện bất thường trừ ở một số bệnh nhân đau dây V triệu chứng như thần kinh không phát hiện bất thường trừ ở một số bệnh nhân đau dây V triệu chứng như trong bệnh xơ cứng rải rác hoặc u thân não, trong những trường hợp này dấu hiệu sẽ tùy thuộc vào bản chất và vị trí của tổn thương. Chụp CT-Scan và các kỹ thuật tiêm thuốc cản quang cho hình ảnh bình thường ở bệnh nhân đau dây V cổ điển.

Ở bệnh nhân trẻ tuổi đau dây V cần nghĩ đến bệnh xơ cứng rải rác thậm chí cả khi không có các triệu chứng thần kinh khác. Trong trường hợp này điện thế kích thích, xét nghiệm dịch não tủy giúp cho chẩn đoán xác định. Đau dây V do u hố sau thì chụp CT-Scan và MRI thường phát hiện được tổn thương.

Thuốc có hiệu quả nhất trong điều trị đau dây V là carbamazepin, liều tối đa 1200 mg/ngày cần theo dõi thường xuyên công thức máu, chức năng gan. Nếu carbamazepin không có tác dụng hoặc không dung nạp thì điều trị thử bằng phenytoin (liều lượng và tác dụng phụ của thuốc xem ở bảng 7- 2). Baclofen (10- 20 mg ngày 3- 4 lần) cũng có thể có tác dụng khi dùng một mình hoặc phối hợp với carbamazepin hoặc phenytoin.

Trước kia, tiêm cồn hủy hạch, phẫu thuật cắt hạch, cắt nhánh cảm giác sau hạch được đề cập đến nếu điều trị nội khoa thất bại. Gần đây thường phát hiện thấy một số cấu trúc gây đau dây V ở vùng hố sau (mặc dù bình thường trên phim CT-Scan, MRI hoặc phim chụp mạch) như các bất thường của động mạch, tĩnh mạch ảnh hưởng đến rễ dây V. Trong trường hợp này phẫu thuật để loại bỏ ảnh hưởng của các bất thường mạch máu đến rễ dây V sẽ giảm được các triệu chứng lâu dài. Ở người già huỷ hạch bằng tia xạ đôi khi được tiến hành vì dễ làm, ít biến chứng và giảm được triệu chứng trong một thời gian. Cắt rễ cảm giác dây V bằng tia gamma là một phương pháp điều trị không gây chảy máu khác có tỷ lệ thành công ở 80% bệnh nhân và không có biến chứng. Không có chỉ định phẫu thuật điều trị đau dây V trong bệnh xơ cứng rải rác.

Đau mặt không điển hình

Đau mặt không có các triệu chứng điển hình của đau dây V thường là đau âm ỉ, rát bỏng khu trú ở một vùng sau đó nhanh chóng lan ra các vùng khác của mặt cùng bên, đôi khi lan sang phía bên đối diện, xuống cổ, hoặc ra phía sau đầu. Bệnh thường gặp ở phụ nữ tuổi trung niên, nhiều người trong số đó có các triệu chứng trầm cảm nhưng không rõ trầm cảm là nguyên nhân hay là phản ứng. Nên điều trị thử bằng thuốc giảm đau thông thường, cũng như thuốc chống trầm cảm ba vòng carbamazepin, và phenytoin đáp ứng điều trị thường không ổn định. Các thuốc giảm đau từ chế phẩm thuốc phiện có nguy cơ gây nghiện ở những bệnh nhân này. Không có chỉ định phẫu thuật cho các trường hợp đau mặt không điển hình.

Đau dây thần kinh lưỡi-hầu (dây XII)

Đau dây XII là một bệnh ít gặp, mức độ đau tương tự đau dây V, thường đau ở họng, ở vùng amidan đôi khi đau ở sâu trong tai, gốc lưỡi. Đau có thể xuất hiện khi nhai, nuốt, nói hoặc khi ngáp, đôi khi có cơn ngất kèm theo. Trong hầu hết các trường hợp không tìm thấy tổn thương thực thể. Nên điều trị thử bằng carbamazepin (liều tối đa 1200 mg/ngày) trước khi đề cập đến việc điều trị bằng phẫu thuật.

Đau thần kinh sau herpes

Bệnh zona là do nhiễm virus varicella- zoster hệ thần kinh. Khoảng 15% bệnh nhân bị đau thần kinh sau zona. Biến chứng này rất hay xảy ra ở người già và khi zona ở nhánh V1. Tiền sử bị zona và sẹo trên da giúp cho chẩn đoán. Đau dữ dội trong khi bị bệnh tương ứng với triệu chứng đau sau zona.

Điều trị zona toàn thân bằng các corticosteroid, acyclovir, famciclovir không làm giảm tỷ lệ mắc đau sau zona. Điều trị đau mặt sau zona chủ yếu là điều trị nội khoa. Nếu các thuốc giảm đau thông thường không có tác dụng thì dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ amitriptylin, tối đa 100- 150 mg/ngày) phối hợp với phenothazin (ví dụ perphenazin 2- 8 mg/ngày) thường có kết quả. Bôi kem capsaicin (ví dụ Zostrix 0,025%) tại chỗ có thể có tác dụng, có lẽ do có tác dụng phân hủy các peptid gây đau trung gian ở các tế bào thần kinh cảm giác ngoại biên.

Đau mặt do các nguyên nhân khác

Đau mặt có thể do rối loạn khớp thái dương hàm ở bệnh nhân trật khớp cắn, khớp cắn bất thường, sâu răng. Có thể có tăng cảm giác đau cơ nhai và đau xuất hiện khi cử động hàm. Điều trị chủ yếu là điều trị nguyên nhân.

Đau mặt xuất hiện khi nhai hoặc khi ăn nóng lạnh gợi ý đến bệnh lý ở răng. Nguyên nhân đôi khi là không rõ ràng, để chẩn đoán bệnh cần phải khám kỹ răng và chụp X quang. Đau cơ nhai cũng có thể xảy ra trong viêm động mạch tế bào khổng lồ. Viêm xoang và nhiễm khuẩn tai gây ra đau mặt thường ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn đường hô hấp, sốt và đôi khi có chảy mủ tai. Có thể có tăng cảm giác đau khu trú. Trên phim chụp X quang có hình ảnh của viêm xoang hoặc viêm xương chũm.

Glocom là nguyên nhân quan trọng về mắt gây đau vùng mặt, thường là đau khu trú quanh khu vực nhãn cầu.

Đôi khi đau ở hàm là dấu hiệu chủ yếu của co thắt mạch vành. Cơn đau xảy ra khi gắng sức và lan đến các khu vực khác như trong co thắt vành.

ĐỘNG KINH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Cơn co giật tái phát.
- Thay đổi điện não đồ đặc trưng.
- Bất thường tâm thần hoặc dấu hiệu thần kinh khu trú tồn tại nhiều giờ sau cơn.

Nhận định chung

Thuật ngữ động kinh dùng để chỉ tất cả các rối loạn đặc trưng bằng các cơn co giật tái phát. Cơn động kinh là một rối loạn chức năng não thoáng qua do sự phóng điện kịch phát bất thường của tế bào thần kinh trong não. Động kinh là bệnh thường gặp, có khoảng 0,5% dân số Mỹ bị động kinh.

Nguyên nhân

Động kinh có nhiều nguyên nhân. Tuổi khởi phát có liên quan với nguyên nhân của động kinh.

A. Động kinh nguyên phát hoặc bệnh động kinh

Cơn động kinh thường khởi phát từ 5- 20 tuổi nhưng có thể muộn hơn. Ở các trường hợp này không tìm thấy nguyên nhân và không có bất thường thần kinh nào được phát hiện.

B. Động kinh triệu chứng

Có rất nhiều nguyên nhân gây các cơn động kinh tái phát.

1. Dị tật bẩm sinh và các sang chấn thời kỳ chu sinh có thể gây động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

2. Các rối loạn chuyển hóa như hạ calci máu, hạ đường máu, thiếu hụt pyridoxin, acid phenylpyruvic niệu là các nguyên nhân chính có thể điều trị được gây động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Ở người lớn, bỏ rượu, bỏ thuốc là nguyên nhân thường gặp gây động kinh, ngoài ra các rối loạn chuyển hóa khác như suy thận, đái tháo đường cũng có thể gây động kinh.

3. Chấn thương là nguyên nhân quan trọng gây động kinh ở mọi lứa tuổi đặc biệt ở tuổi trẻ. Động kinh sau chấn thương hầu như sẽ xảy ra nếu màng cứng bị tổn thương và sẽ xuất hiện trong vòng 2 năm sau chấn thương. Dù sao, cơn động kinh xảy ra trong tuần đầu sau chấn thương không phải là điều khẳng định chắc chắn là cơn động kinh sẽ xảy ra trong tương lai. Có bằng chứng cho thấy dùng thuốc điều trị dự phòng động kinh sau chấn thương sẽ làm giảm được tỷ lệ động kinh sau chấn thương.

4. Khối u và các tổn thương choán chỗ nội sọ khác có thể dẫn đến động kinh ở mọi lứa tuổi nhưng đây là nguyên nhân gây động kinh đặc biệt quan trọng ở tuổi trưởng thành và người lớn tuổi, khi mà tỷ lệ bệnh ung thư tăng cao. Động kinh thường là triệu chứng đầu tiên của u não và thường là động kinh cục bộ (động kinh ổ). Động kinh hầu như sẽ xảy ra đối với những khối u ở thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương. Cần phải loại trừ u não bằng các xét nghiệm phù hợp ở tất cả các bệnh nhân động kinh khởi phát sau 30 tuổi, động kinh ổ hoặc động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú, hoặc động kinh tiến triển.

5. Các bệnh mạch máu não: tuổi càng tăng thì nguyên nhân động kinh do mạch máu càng tăng và là nguyên nhân thường gặp nhất của động kinh khởi phát ở tuổi trên 60.

6. Các bệnh thoái hóa như bệnh Alzheimer's là nguyên nhân của động kinh khởi phát muộn.

7. Các bệnh nhiễm khuẩn cần phải được quan tâm ở tất cả các lứa tuổi như là nguyên nhân gây động kinh có thể hồi phục. Động kinh có thể xảy ra với nhiễm khuẩn cấp hoặc quá trình viêm như viêm màng não hoặc viêm não herpes hoặc các bệnh mạn tính như bệnh giang mai thần kinh, kén sán não. Các bệnh nhân AIDS có thể bị nhiễm toxoplasma, viêm não virus thứ phát hoặc các biến chứng nhiễm khuẩn khác. Động kinh là hậu quả thường gặp của áp xe não trên lều và xuất hiện trong năm đầu tiên sau điều trị.

Phân loại động kinh

Các cơn động kinh có thể được phân loại theo nhiều cách, nhưng cách phân loại của Hiệp hội chống động kinh quốc tế dựa vào lâm sàng là hay được dùng nhất. Theo cách phân loại này các cơn động kinh được chia làm hai loại là động kinh toàn thể và động kinh cục bộ.

A. Động kinh cục bộ

Biểu hiện lâm sàng và điện não của động kinh cục bộ chỉ ra rằng chỉ có một phần khu trú của bán cầu đại não một bên bị kích thích. Biểu hiện lâm sàng của cơn động kinh cục bộ tùy thuộc vào khu vực nào của não bị kích thích. Các cơn động kinh cục bộ lại được chia thành động kinh cục bộ đơn thuần khi không có rối loạn ý thức trong cơn và động kinh cục bộ phức tạp khi có rối loạn ý thức trong cơn. Các cơn động kinh cục bộ có thể toàn thể hóa thứ phát tạo nên các cơn cứng trương lực, cơn giật cơ, cơn co giật.

1. Cơn động kinh cục bộ đơn thuần: các cơn động kinh cục bộ đơn thuần có thể biểu hiện bằng các triệu chứng đơn thuần vận động hoặc đơn thuần cảm giác lan tới các vùng khác nhau của chi hoặc của thân mình tùy thuộc vào vùng tổn thương ở vỏ não. Trong các trường hợp khác, có các triệu chứng cảm giác đặc biệt (ví dụ lóe sáng hoặc ù tai) chỉ ra sự kích thích các trung khu thị giác, thính giác, khứu giác hoặc vị giác ở não, hoặc có thể có các triệu chứng thực vật (ví dụ cảm giác khó chịu ở thượng vị, vã mồ hôi, chứng đỏ bừng, giãn đồng tử). Khi có các dấu hiệu tâm thần thì thường có rối loạn ý thức kèm theo nhưng có một số cơn động kinh có biểu hiện đơn thuần là các hiện tượng nói khó, rối loạn cảm xúc, ảo giác, hoang tưởng.

2. Cơn động kinh cục bộ phức tạp: rối loạn ý thức có thể xảy ra trước, trong, sau cơn động kinh bằng các triệu chứng tâm thần đã nói ở trên và có thể các triệu chứng thần kinh thực vật. Các cơn động kinh cục bộ phức tạp cũng có thể bắt đầu bằng các triệu chứng đơn thuần đã nói ở trên.

B. Động kinh toàn thể

Có một số loại cơn toàn thể khác nhau được nói ở dưới đây. Trong một số trường hợp, các cơn động kinh phức tạp không thể xếp loại được vì không phù hợp với bất cứ cách phân loại nào.

1. Cơn vắng ý thức (cơn nhỏ) là các cơn vắng ý thức được đặc trưng bằng rối loạn ý thức, đôi khi có giật cơ nhẹ, cơn tăng trương lực, cơn mất trương lực (giảm hoặc mất trương lực tư thế), cơn thực vật (đái dầm). Các cơn vắng ý thức khởi phát và kết thúc đột ngột. Nếu cơn xuất hiện trong khi

nói thì câu sẽ mất vài từ hoặc sẽ làm cho bệnh nhân dừng lại ở giữa câu vài giây. Rối loạn ý thức ngắn đến mức bệnh nhân không nhận thấy. Các cơn vắng ý thức thường bắt đầu từ thơ ấu và hết vào lúc 20 tuổi, thông thường sau đó các cơn vắng được thay thế bằng các loại cơn toàn thể khác. Biểu hiện điện não đồ đó là các cơn kịch phát nhọn sóng hai bên, đối xứng, đồng thì 3 chu kỳ giây. Điện não đồ nền bình thường và trí tuệ bình thường hoặc trên mức bình thường là tiên lượng tốt cho các cơn động kinh vắng ý thức.

2. Cơn vắng ý thức không điển hình: có thể có nhiều thay đổi về trương lực cơ hoặc cơn có thể khởi phát và kết thúc từ từ hơn cơn vắng ý thức điển hình.

3. Cơn giật cơ: có thể là giật một cơ hay nhiều cơ.

4. Cơn co cứng- co giật (cơn lớn): cơn được đặc trưng bằng mất ý thức đột ngột, bệnh nhân co cứng, ngã xuống và ngừng thở. Đây là giai đoạn co cứng, thường kéo dài dưới 1 phút, sau đó là giai đoạn co giật biểu hiện bằng các cơ co giật kéo dài 2- 3phút, tiếp theo là giai đoạn hôn mê sâu. Trong cơn động kinh bệnh nhân có thể cắn vào môi, lưỡi, ỉa đùn, đái dầm và bệnh nhân có thể bị chấn thương. Ngay sau cơn động kinh bệnh nhân có thể tỉnh lại hoặc ngủ hoặc có cơn giật khác mà ý thức không tỉnh giữa các cơn (trạng thái động kinh) hoặc sau khi tỉnh lại có cơn giật khác (giật liên tục). Trong một số trường hợp, bệnh nhân có các hành vi bất thường sau cơn với không nhận thức hoặc không nhớ các sự kiện (trạng thái tự động sau cơn). Sau cơn bệnh nhân có thể đau đầu, rối loạn định hướng, lú lẫn, u ám, buồn nôn, đau mỏi cơ.

5. Cơn tăng trương lực, cơn giật cơ, cơn mất trương lực: mất ý thức có thể xảy ra cùng với cơn tăng trương lực, cơn giật cơ như đã mô tả trên đặc biệt ở trẻ em. Cơn mất trương lực cũng đã được mô tả ở trên.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, thay đổi khí sắc, thờ ơ và giật cơ xảy ra ở một số bệnh nhân trước khi có cơn động kinh vài giờ. Các tiền triệu này khác với các triệu chứng báo trước (Aura), trong đó các triệu chứng báo trước xuất hiện trước một cơn toàn thể vài giây hoặc vài phút và các triệu chứng báo trước là một phần của cơn động kinh, các triệu chứng này xuất hiện có giá trị chẩn đoán vị trí tổn thương ở não.

Ở hầu hết các bệnh nhân, cơn động kinh xảy ra vào bất cứ thời gian nào và không liên quan gì đến tư thế hoặc công việc đang làm. Đôi khi các cơn

động kinh xảy ra vào các thời điểm đặc biệt (ví dụ khi đang ngủ) hoặc liên quan với các yếu tố ngoại cảnh như thiếu ngủ, bỏ bữa, sang chấn tâm lý, kinh nguyệt, uống rượu (hoặc bỏ rượu xem ở dưới), hoặc sử dụng một số thuốc. Sốt và các nhiễm khuẩn không đặc hiệu cũng có thể gây cơn động kinh ở bệnh nhân có tiền sử động kinh. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ khó có thể phân biệt cơn động kinh với co giật do sốt. Ở một số bệnh nhân các cơn động kinh xuất hiện bằng các kích thích đặc biệt như lóe sáng hoặc lóe lên của tivi, âm nhạc hoặc khi đọc.

Thăm khám lâm sàng giữa các cơn động kinh ở bệnh nhân động kinh nguyên phát không thấy bất thường nhưng ngay sau cơn phản xạ duỗi gan bàn chân có thể có. Dấu hiệu thần kinh khu trú sau cơn chỉ ra rằng cơn động kinh có thể có nguyên nhân Ở bệnh nhân động kinh triệu chứng, việc thăm khám lâm sàng giúp cho chẩn đoán nguyên nhân.

B. Chẩn đoán hình ảnh

CT scan hoặc MRI được chỉ định cho các bệnh nhân động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú, động kinh cục bộ, hoặc rối loạn trên điện não khu trú thành ổ; một số bác sỹ chỉ định chụp CT hoặc MRI cho tất cả các bệnh nhân động kinh mới khởi phát. Chẩn đoán hình ảnh cũng phải được chỉ định ở các bệnh nhân động kinh có bằng chứng lâm sàng cho thấy bệnh ngày càng tiến triển nặng và ở bệnh nhân khởi phát động kinh sau 30 tuổi vì các bệnh nhân này có thể bị ung thư não. Chụp X quang phổi cũng cần được tiến hành ở các bệnh nhân này vì phổi là vị trí thường gặp của ung thư nguyên phát hoặc thứ phát.

C. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Bệnh nhân trên 10 tuổi cần phải làm công thức máu, đường máu, chức năng gan thận và huyết thanh chẩn đoán giang mai. Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học vừa giúp cho chẩn đoán nguyên nhân vừa giúp cho theo dõi điều trị. Điện não đồ giúp cho lâm sàng chẩn đoán động kinh (các kịch phát bất thường có sóng gai hoặc nhọn) có thể giúp cho tiên lượng, giúp cho phân loại cơn động kinh. Phân loại cơn động kinh là rất quan trọng cho việc lựa chọn thuốc chống động kinh khi bắt đầu điều trị. Ví dụ cơn vắng ý thức và cơn động kinh cục bộ phức hợp rất khó phân biệt trên lâm sàng nhưng điện não đồ và lựa chọn thuốc điều trị là khác nhau. Sau cùng biểu hiện khu trú trên điện não đồ giúp cho chỉ định điều trị phẫu thuật.

Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt giữa cơn động kinh toàn thể với rất nhiều rối loạn khác dựa vào tiền sử. Lời kể lại của những người chứng kiến cơn động kinh cũng không phải là quan trọng lắm.

A. Chẩn đoán phân biệt với cơn động kinh cục bộ

1. Cơn nhồi máu não thoáng qua: được phân biệt với cơn động kinh vì thời gian của cơn nhồi máu não thoáng qua dài hơn, trong cơn các triệu chứng không có hành trình lan tỏa và các triệu chứng khác. Trong cơn nhồi máu não thoáng qua có thể có mất cảm giác hoặc vận động (ví dụ như yếu hoặc tê) và không có các triệu chứng đặc trưng của cơn động kinh (như co giật hoặc dị cảm).

2. Cơn nóng giận: cơn nóng giận thường xảy ra trong hoàn cảnh cụ thể và có lý do ở người có hành vi nóng nảy.

3. Cơn hoảng sợ: các cơn hoảng sợ này có thể khó phân biệt với các cơn động kinh cục bộ đơn thuần hoặc cơn động kinh cục bộ phức tạp trừ khi có bằng chứng rối loạn tâm thần giữa các cơn và cơn có liên quan với hoàn cảnh bên ngoài.

B. Chẩn đoán phân biệt với cơn động kinh toàn thể

1. Cơn ngất: cơn ngất thường xảy ra có liên quan với thay đổi tư thế, sang chấn tâm lý, đau đớn, căng thẳng. Trước cơn ngất người bệnh thường nhợt nhạt, vã mồ hôi, buồn nôn, mệt mỏi và sau đó là mất ý thức, người mềm nhẽo; bệnh nhân tỉnh lại nhanh ở tư thế nằm, không có đau đầu hoặc lú lẫn sau cơn ngất. Nồng độ creatinin kinase huyết thanh sau cơn ngất 3 giờ là bình thường nhưng lại tăng đáng kể sau cơn co cứng co giật.

2. Rối loạn nhịp tim: giảm tưới máu não do rối loạn nhịp tim cần phải nghĩ đến ở các bệnh nhân có các bệnh tim mạch hoặc ở bệnh nhân già có các cơn mất ý thức. Không có các tiền triệu. Các cơn ngất liên quan với hoạt động thể lực và có tiếng thổi tâm thu gợi ý đến hẹp động mạch cảnh. Theo dõi Holter điện tâm đồ kéo dài giúp cho chẩn đoán nhất là ở những bệnh nhân có cơn ngất xảy ra thưa.

3. Nhồi máu thân não: mất ý thức có thể xảy ra trước hoặc cùng với các dấu hiệu khác của thân não. Đau đầu kiểu đau nửa đầu động mạch thân nền và bệnh mạch máu động mạch thân nền đã được nói đến trong chương này.

4. Giả động kinh: thuật ngữ giả động kinh được dùng để chỉ các phản ứng kiểu hysteria và giả ốm có đặc điểm bắt chước cơn động kinh. Nhiều bệnh nhân giả động kinh có cơn động kinh thực sự hoặc có tiền sử gia đình động kinh. Mặc dù các cơn giả động kinh có xu hướng xảy ra khi có sang chấn tâm lý nhưng các cơn động kinh thực sự cũng có thể xảy ra khi có sang chấn tâm lý. Trên lâm sàng các cơn giả động kinh tương tự cơn co cứng - co giật nhưng có thể có sự chuẩn bị trước cơn giả động kinh. Hơn nữa thường không có giai đoạn co cứng thay vào đó là sự quẫy đạp không đồng thì của chân tay tăng lên nếu cố ghì giữ và ít khi dẫn đến sang chấn. Ý thức bệnh nhân có thể bình thường hoặc "mất" nhưng sau đó bệnh nhân thường chửi mắng, la hét nếu bị cho là giả vờ. Sau cơn không có thay đổi gì về tính cách và thăm khám thần kinh bình thường. Các xét nghiệm cận lâm sàng giúp cho chẩn đoán cơn giả động kinh. Không có thay đổi trên điện não, trong khi đó trong động kinh, điện não thay đổi kết hợp với mất ý thức. Ở đa số các bệnh nhân động kinh co cứng - co giật nồng độ prolactin huyết thanh tăng cao sau cơn 15- 30 phút, còn ở bệnh nhân giả động kinh thì không tăng.

Điều trị

A. Nguyên tắc chung

Với bệnh nhân có cơn tái phát, mục đích của điều trị là ngừa cơn và phải tiếp tục điều trị cho tới khi hết cơn trong ít nhất 3 năm. Bệnh nhân động kinh nên tránh ở nơi nguy hiểm đến tính mạng nếu cơn xảy ra. Pháp luật có thể yêu cầu thầy thuốc thông báo cho cơ quan y tế các bệnh nhân động kinh và các bệnh nhân có các rối loạn ý thức khác.

1. Lựa chọn thuốc

Thuốc đầu tiên để lựa chọn tùy thuộc vào loại cơn (bảng 7-2). Liều lượng thuốc đã chọn được tăng dần cho tới khi khống chế được cơn hoặc tác dụng phụ không xảy ra. Nếu đã dùng thuốc đến liều tối đa mà cơn vẫn còn thì thêm thuốc thứ hai và tăng dần liều còn thuốc thứ nhất giảm liều dần cho đến khi bỏ hẳn. Với cơn cục bộ và cơn co cứng - co giật toàn thể hóa thứ phát dùng carbamazepin, phenytoin, acid valproic có hiệu quả hơn phenobarbital hoặc primidon. Gabapentin,topiramat và lamotrigin là các thuốc chống động kinh mới có tác dụng phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ hoặc động kinh toàn thể hóa thứ phát. Felbamat cũng có tác dụng cho các cơn động

kinh trên nhưng vì thuốc gây thiếu máu bất sản tủy hoặc suy gan cấp vì vậy chỉ được dùng cho những bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Tiagabin là thuốc phối hợp điều trị khác cho các cơn động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ trên 12 tuổi. Ở hầu hết các bệnh nhân động kinh có một loại cơn thì cơn được khống chế bằng một loại thuốc. Điều trị bằng hai thứ thuốc có thể giảm được tần số hoặc mức độ nặng của cơn nhưng lại tăng nguy cơ nhiễm độc. Điều trị trên hai loại thuốc thì hầu như là không có tác dụng trừ khi bệnh nhân có nhiều loại cơn.

2. Theo dõi

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh rất có tác dụng trong xử trí. Cùng một liều lượng thuốc hàng ngày nhưng nồng độ thuốc trong huyết thanh khác nhau ở các bệnh nhân khác nhau, điều này ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Nhìn chung, liều lượng của một thuốc chống động kinh tăng lên tùy theo đáp ứng điều trị bất kể nồng độ thuốc huyết thanh như thế nào. Nồng độ thuốc huyết thanh được đo để cung cấp mốc tham khảo cho liều dung nạp tối đa. Liều lượng thuốc không phải chỉ đơn giản dựa vào nồng độ huyết thanh vì rất nhiều bệnh nhân cần nồng độ vượt quá khoảng điều trị (nồng độ gây độc) nhưng vẫn dung nạp được và không gây độc. Nồng độ thuốc ổn định trong máu cần phải được đo sau khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi liều, khi thêm một thuốc khác vào chế độ điều trị và khi thuốc không khống chế được cơn. Điều chỉnh liều dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng. Nguyên nhân chủ yếu làm cho nồng độ thuốc không đạt nồng độ điều trị mong muốn là do người bệnh không tuân thủ đúng chế độ điều trị. Chế độ điều trị càng được bệnh nhân tuân thủ nếu số lần uống thuốc trong ngày càng ít.

Nếu bệnh nhân uống thuốc không đều hoặc không uống thuốc có thể làm cho cơn tái phát hoặc gây nên trạng thái động kinh. Tất cả các thuốc chống động kinh đều có tác dụng phụ và các tác dụng phụ được nêu ở bảng 7- 2. Ít nhất là công thức máu phải được làm ở tất cả các bệnh nhân vì nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn tạo máu. Khi điều trị với nhiều loại thuốc thì cần nhiều xét nghiệm hơn để theo dõi. Ví dụ nếu điều trị bằng valproic acid, carbamazepin, felbamat thì cần phải kiểm tra chức năng gan định kỳ, kiểm tra công thức máu nếu điều trị bằng carbamazepin, ethosuximid, felbamat.

Bảng 7- 2. Thuốc điều trị động kinh

Thuốc	Liều thông thường người lớn	Số lần uống tối thiểu	Thời gian thuốc đạt nồng độ ổn định	Nồng độ thuốc tối ưu	Phản ứng phụ và đặc ứng
Cơn co cứng, co giật toàn thể (cơn lớn) hoặc cơn cục bộ (động kinh ổ)					
Phenytoin	200 - 400mg	1	5 - 10ngày	10 - 20µg/ml	Rung giật nhãn cầu, thất điều, loạn vận ngôn, an thần, lẫn, tăng sản lợi, rậm lông, thiếu máu hồng cầu lớn, loạn tạo máu, mẩn da, sốt, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hạch bạch huyết, bệnh thần kinh ngoại biên, loạn vận động
Carbamazepin (dạng chậm)	600 - 1200mg	2 - 3 (2)	3 - 4ngày	4 - 8µg/ml	Rung giật nhãn cầu, loạn vận ngôn, nhìn đôi, thất điều, ngủ gà, buồn nôn, loạn tạo máu, viêm gan nhiễm độc
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4ngày	50 - 100µg/ml	Buồn nôn, nôn, ỉa lỏng, ngủ gà, rụng tóc, tăng cân, viêm gan nhiễm độc, giảm tiểu cầu, run.
Phenobarbital	100 - 200mg	1	14 - 21ngày	10 - 40µg/ml	Ngủ gà, rung giật nhãn cầu, thất điều, mẩn da, giảm nhận thức, hiếu động.
Primidon	750 - 1500mg	3	4 - 7ngày	5 - 15µg/ml	An thần, rung giật nhãn cầu, thất điều, chóng mặt, buồn nôn, mẩn da, thiếu máu hồng cầu lớn, cáu kỉnh
Felbamat[1,2]	1200 - 3600mg	3	4 - 5 ngày	?	Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, mất ngủ, giảm cân, chóng mặt, viêm gan nhiễm độc, thiếu máu bất sản tuỷ
Gabapentin[2]	900 - 1800mg	3	1 ngày	?	An thần, mệt mỏi, thất điều, rung giật nhãn cầu.
Lamotrigin[2]	100 - 500mg	2	4- 5 ngày	?	An thần, mẩn da, rối loạn thị giác, đầy bụng, thất điều.
Topiramat[2]	200 - 400mg	2	4 ngày	?	Ngủ gà, buồn nôn, đầy bụng, cáu gắt, chóng mặt, thất điều, rung giật nhãn cầu, nhìn đôi.
Tiagabin[3]	32 - 56mg	2	2 ngày	?	Ngủ gà, lo âu, chóng mặt, giảm tập trung, run, ỉa chảy
Động kinh cơn vắng (cơn nhỏ)					
Ethosuximid	100 - 1500mg	2	5 - 10ngày	40 - 100µg/ml	Nôn, buồn nôn, chán ăn, đau đầu, ngủ lịm, loạng choạng, rối loạn tạo máu, lupus ban đỏ hệ thống, mày đay, ngứa
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4 ngày	50 - 100µg/ml	Xem ở trên
Clonazepam	0,05 - 0,2mg/kg	2	?	20 - 80ng/ml	Ngủ gà, thất điều, cáu gắt, thay đổi hành vi, làm nặng thêm cơn co cứng co giật
Cơn co giật					
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4 ngày	50 - 100µg/ml	Xem ở trên
Clonazepam	0,04 - 0,2mg/kg	2	?	20 - 80ng/ml	Xem ở trên

→

3. Khi nào dừng thuốc chống động kinh

Chỉ khi bệnh nhân không có cơn trong vài năm (ít nhất là 3 năm) thì mới được cắt thuốc. Đáng tiếc là không có cách nào để biết trước là cơn sẽ không xảy ra sau khi đã cắt thuốc, tuy nhiên ở những bệnh nhân ban đầu không đáp ứng điều trị, bệnh nhân động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc có nhiều loại cơn, và ở bệnh nhân điện não vẫn chưa bình thường thì hay xảy ra cơn tái phát sau khi dừng thuốc. Phải giảm liều dần dần trong vài tuần hoặc vài tháng và phải bỏ từng thuốc một. Nếu cơn tái phát sau khi dừng thuốc thì phải dùng lại thuốc cũ. Cơn tái phát thường dễ kiểm soát hơn cơn lúc mới điều trị.

4. Điều trị bằng phẫu thuật

Bệnh nhân có cơn động kinh có thể điều trị được bằng phẫu thuật hoặc động kinh kháng thuốc có chỉ định điều trị phẫu thuật và tốt nhất là tiến hành ở các trung tâm chuyên khoa.

5. Kích thích dây thần kinh phế vị

Điều trị bằng phương pháp kích thích dây phế vị kéo dài cho bệnh nhân trưởng thành có cơn động kinh cục bộ kháng thuốc gần đây được chấp nhận ở Mỹ và đây là phương pháp điều trị thay thế ở những bệnh nhân không thích hợp cho chỉ định phẫu thuật. Cơ chế tác dụng của phương pháp điều trị này chưa rõ. Tác dụng phụ chủ yếu là khàn giọng thoáng qua trong khi kích thích.

B. Các trường hợp đặc biệt

1. Cơn động kinh duy nhất

Ở những bệnh nhân này chỉ có một cơn động kinh duy nhất, thăm khám loại trừ nguyên nhân thực thể yêu cầu điều trị đặc biệt. Dùng thuốc chống động kinh điều trị dự phòng là không cần thiết trừ khi có cơn tái phát hoặc có nguyên nhân. Nguy cơ tái phát cơn là rất thay đổi ở các loại cơn khác nhau từ 30%- 70%. Không chẩn đoán động kinh dựa vào một cơn động kinh duy nhất. Nếu cơn động kinh xảy ra trong một bệnh cảnh nhất thời, thoáng qua như thiếu oxy não cấp thì chẩn đoán động kinh là không chính xác và điều trị dự phòng kéo dài bằng thuốc chống động kinh là không cần thiết.

[1] Không được sử dụng là thuốc lựa chọn đầu tiên; khi dùng thuốc phải theo dõi công thức máu thường xuyên (2- 4 tuần/lần). Chỉ sử dụng ở bệnh nhân có chọn lọc do nguy cơ thiếu máu bất sản tủy và suy gan.

[2] Dùng điều trị phối hợp trong động kinh cục bộ và toàn thể hóa thứ phát.

[3] Dùng điều trị phối hợp trong động kinh cục bộ.

2. Động kinh do cai rượu

Có thể có một hoặc nhiều cơn động kinh toàn thể co cứng - co giật xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bỏ rượu sau một thời gian uống rượu nhiều, kéo dài. Nếu cơn động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú thì cần phải thận trọng vì thường có bất thường cấu trúc kèm theo mà chủ yếu là do chấn thương. Điều trị bằng thuốc chống động kinh là không cần thiết vì nó thường tự khỏi. Trạng thái động kinh rất ít khi xảy ra trong động kinh do bỏ rượu và thường kiểm soát tốt bằng cách thông thường. Sẽ không xảy ra cơn tái phát nếu bệnh nhân bỏ rượu.

3. Trạng thái động kinh co cứng- co giật

Nguyên nhân thường gặp nhất gây nên trạng thái động kinh là do không tuân thủ đúng chế độ điều trị chống co giật; các nguyên nhân khác bao gồm bỏ rượu, nhiễm khuẩn nội sọ hoặc ung thư, rối loạn chuyển hóa, dùng thuốc quá liều. Tỷ lệ tử vong của trạng thái động kinh có thể lên tới 20% và trong số bệnh nhân sống sót có tỷ lệ di chứng cao về thần kinh và tâm thần. Tiên lượng của trạng thái động kinh tùy thuộc vào khoảng thời gian từ khi bắt đầu trạng thái động kinh cho tới khi điều trị có hiệu quả.

Trạng thái động kinh là một cấp cứu nội khoa. Ngay lập tức phải làm thông thoáng đường thở và tiêm tĩnh mạch dung dịch dextrose 50% (25- 50ml) vì nếu co giật do hạ đường huyết thì sẽ có đáp ứng ngay. Nếu cơn giật vẫn còn tiếp tục thì tiêm tĩnh mạch 10 mg diazepam, trong 2 phút và có thể nhắc lại liều sau 10 phút nếu cần. (Rất nhiều tác giả hay dùng lorazepam tiêm tĩnh mạch 4 mg,nhắc lại liều sau 10 phút nếu cần hơn là dùng diazepam, cách này thích hợp trong nghiên cứu). Cách này thường có tác dụng trong việc dừng cơn trong thời gian ngắn nhưng thường gây suy hô hấp.

Sau đó truyền phenytoin tĩnh mạch (18- 20 mg/kg) với tốc độ 50 mg/phút cho dù cơn giật đã đáp ứng với diazepam hoặc lorazepam; điều này giúp cho cơn được kiểm soát kéo dài. Tốt nhất là tiêm thuốc tĩnh mạch nhưng cũng có thể pha trong dung dịch muối; thuốc sẽ bị kết tủa nếu pha trong dung dịch glucose. Do khi tiêm phenytoin nhanh có thể gây loạn nhịp tim vì cần thận trọng theo dõi điện tim. Hạ huyết áp cũng là một biến chứng của phenytoin, đặc biệt nếu đẩ dùng diazepam. Ở Mỹ, fosphenytoin được dùng để thay thế phenytoin, thuốc này sau khi vào máu qua đường tiêm tĩnh mạch chuyển nhanh chóng và hoàn toàn thành phenytoin. Vì fosphenytoin tương đương

với phenytoin nên liều lượng của hai thuốc như nhau; fosphenytoin hầu như không gây phản ứng tại vị trí truyền, có thể truyền trong tất cả các loại dịch truyền thông thường, và có thể truyền với tốc độ nhanh hơn (150 mg/phút). Fosphenytoin đắt và chưa được chấp nhận dùng cho trẻ em.

Nếu cơn giật vẫn tiếp tục thì dùng phenobarbital truyền tĩnh mạch chậm hoặc ngắt quãng với liều 10- 20 mg/kg. Suy hô hấp và hạ huyết áp là các biến chứng thường gặp và cần đề phòng, các biến chứng này cũng xảy ra khi dùng diazepam mặc dù ít gặp hơn. Nếu thất bại thì cần gây mê toàn thân với hô hấp hỗ trợ và giãn cơ. Truyền tĩnh mạch midazolam thay cho phenobarbital có thể khống chế trạng thái động kinh kháng thuốc. Liều lượng 0,2mg/kg truyền tĩnh mạch tốc độ 0,05-0,2mg/kg/giờ. Sau khi trạng thái động kinh đã được kiểm soát thì bắt đầu dùng thuốc uống để kiểm soát cơn lâu dài và tìm nguyên nhân.

4. Các trạng thái động kinh không co giật

Trạng thái động kinh cơn vắng (cơn nhỏ) và trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp được đặc trưng bởi thay đổi bất thường của trạng thái tâm thần, lú lẫn, giảm đáp ứng và trạng thái tự động. Điện não đồ rất có tác dụng trong việc chẩn đoán phân biệt giữa hai thể bệnh này. Điều trị ban đầu bằng truyền tĩnh mạch diazepam thường là có tác dụng cho dù là trạng thái động kinh cơn vắng hay trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp, nhưng phenytoin, phenobarbital, carbamazepin và các thuốc khác có thể cần để kiểm soát trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp.

CÁC NGUYÊN NHÂN THẦN KINH CỦA NGẤT

Thuật ngữ ngất được dùng để chỉ sự mất ý thức thoáng qua do giảm tưới máu não. Đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân của ngất được nói chi tiết ở chương 9, tập I, ở phần này chỉ nói đến nguyên nhân thần kinh của ngất.

Ngất có thể xảy ra do hạ huyết áp tư thế trong rất nhiều bệnh cảnh thần kinh khi cung phản xạ bộ phận nhận cảm áp bị phá vỡ. Cắt ngang tủy và các bệnh tủy khác (như u tủy hoặc bệnh rỗng tủy) ở trên mức tủy lưng 6 gây nên hạ huyết áp tư thế cũng như tổn thương thân não trong rỗng hành tủy và u hố sau. Hạ huyết áp tư thế thường gặp trong giang mai thần kinh và trong bệnh thần kinh do biến chứng đái tháo đường. Các bệnh rễ và dây thần kinh khác có hạ huyết áp tư thế gồm hội chứng Guillain- Barré, thoái hóa dạng

tinh bột nguyên phát, bệnh dây thần kinh do porphyrin niệu cấp, và trong các ung thư biểu mô.

Các rối loạn thoái hóa nguyên phát của hệ thần kinh trung ương có thể dẫn đến rối loạn thần kinh thực vật riêng rẽ hoặc kết hợp với các rối loạn thần kinh khác như bệnh Parkinson, tổn thương bó tháp, tổn thương neuron đường vận động dưới, tổn thương tiểu não.

RỐI LOẠN CẢM GIÁC

Rối loạn cảm giác có thể là mất cảm giác hoặc cảm giác bất thường. Từ "tê", thường được bệnh nhân dùng để chỉ mất cảm giác nhưng đôi khi từ này có ý nghĩa khác và chủ quan của người bệnh cần được phân loại. Các cảm giác tự phát bất thường được gọi chung là dị cảm và cảm giác đau hoặc khó chịu gây ra bởi các kích thích nhẹ được gọi là loạn cảm.

Các triệu chứng cảm giác có thể do bệnh lý ở bất cứ vị trí nào của đường cảm giác trung ương hoặc ngoại biên. Tính chất, vị trí, cách khởi phát, hướng lan, ranh giới cảm giác cần được xác định và phát hiện các yếu tố làm tăng nặng, giảm nhẹ của triệu chứng. Các tính chất này và các triệu chứng kèm theo khác giúp cho xác định nguyên nhân gây rối loạn cảm giác cũng như nguyên nhân gây nên các dấu hiệu thực thể khác. Các triệu chứng hoặc dấu hiệu cảm giác có thể theo vùng chi phối của các dây ngoại biên hoặc các rễ. Rối loạn cảm giác ở nửa người hoặc một chi gợi ý một tổn thương trung ương. Rối loạn cảm giác ở ngọn chi của tứ chi gợi ý bệnh đa dây thần kinh, tổn thương tủy cổ hoặc thân não hoặc một rối loạn chuyển hóa như trong hội chứng tăng thông khí khi các triệu chứng này thoáng qua. Các rối loạn cảm giác thành cơn ngắn có thể là động kinh cảm giác hoặc nhồi máu não cũng như các rối loạn chuyển hóa. Ở bệnh nhân tổn thương tủy sống có thể có ranh giới rối loạn cảm giác. Phân ly cảm giác được đặc trưng bởi mất một số loại cảm giác này còn một số loại cảm giác khác. Các triệu chứng trên có thể gặp trong tổn thương trung ương hoặc ngoại biên và cần làm sáng tỏ trong bệnh cảnh lâm sàng cụ thể của bệnh nhân.

Cảm giác khách quan bình thường ở bệnh nhân có dấu hiệu cảm giác chủ quan không có nghĩa các triệu chứng cảm giác chủ quan là không có nguyên nhân. Các dấu hiệu cảm giác chủ quan thường xuất hiện trước các triệu chứng khách quan.

YẾU CƠ VÀ LIỆT

Liệt cơ có thể là do bệnh lý trung ương gây tổn thương các neuron I hoặc II của đường vận động; bệnh lý ngoại biên do tổn thương rễ, đám rối, hoặc dây thần kinh ngoại biên; bệnh lý bản vận động thần kinh cơ; số lượng hoặc bệnh lý của cơ. Thăm khám lâm sàng giúp định khu tổn thương và làm giảm các chẩn đoán phân biệt.

Yếu cơ do tổn thương neuron I của đường vận động được đặc trưng bằng tổn thương khu trú một số nhóm cơ kết hợp với tăng trương lực, tăng phản xạ gân xương và có phản xạ duỗi gan bàn chân. Vị trí tổn thương của neuron I đường vận động (bó tháp) có thể được chỉ ra bằng sự có mặt của các dấu hiệu lâm sàng khác hoặc bằng vị trí của liệt. Tổn thương neuron II của đường vận động gây liệt vận động với giảm trương lực cơ, mất phản xạ gân xương, không thay đổi phản xạ gan bàn chân trừ khi chính neuron của cung phản xạ gan bàn chân tổn thương. Có thể có co cơ cục bộ. Vị trí của liệt, thay đổi cảm giác là các dấu hiệu quan trọng trong chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương rễ, đám rối, hoặc dây. Ở bệnh nhân tổn thương vận động thần kinh cơ, liệt phân bố rời rạc, thường thay đổi, không có rối loạn cảm giác. Trong các bệnh cơ liệt thường rõ ở gốc chi, không rối loạn cảm giác, không rối loạn cơ tròn và không giảm trương lực cơ, không mất phản xạ gân xương ít nhất là cho tới giai đoạn tiến triển.

THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ THOẢNG QUA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch máu.
- Có thiếu hụt thần kinh khu trú khởi phát đột ngột.
- Các triệu chứng lâm sàng hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ.

Nhận định chung

Các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua được đặc trưng bằng các thiếu hụt thần kinh khu trú do thiếu máu não tồn tại dưới 24 giờ (thường dưới 1- 2 giờ). Khoảng 30% bệnh nhân đột quy trong tiền sử có các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, điều trị các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua có ý nghĩa dự phòng đột quy. Tỷ lệ mắc đột quy không liên quan đến số lượng

hoặc thời gian của các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua nhưng tỷ lệ mắc đột quỵ tăng ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua bị tăng huyết áp hoặc đái tháo đường.

Căn nguyên

Một nguyên nhân quan trọng của thiếu máu não cục bộ thoảng qua là nghẽn mạch. Rất nhiều bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua do cục máu đông từ tim hoặc từ động mạch lớn ngoài sọ và cục máu đông đôi khi thấy ở động mạch võng mạc. Hơn nữa hiện tượng nghẽn mạch giải thích tại sao các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua ở các vùng khác nhau trong khu vực tưới máu của một động mạch lớn. Nguyên nhân cục máu đông từ tim bao gồm bệnh thấp tim, bệnh van hai lá, loạn nhịp tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, u nhầy nhĩ, hoặc biến chứng nhồi máu cơ tim vách. Bệnh nhân không có vách liên nhĩ và còn lỗ liên nhĩ thì có thể để cho cục nghẽn đi từ tĩnh mạch tới được não (cục nghẽn ngược). Một mảng loét trên thành mạch lớn đến não có thể gây cục máu đông. Vòng tuần hoàn phía trước, các thay đổi xơ vữa mạch xảy ra hầu hết là ở chỗ chia đôi của động mạch cảnh đoạn ngoài sọ và các thay đổi này có thể gây ra tiếng thổi. Một số bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc đột quỵ có thể thấy chảy máu cấp hoặc mới ở mảng xơ vữa, điều này có thể có ý nghĩa sinh lý bệnh. Các bệnh nhân AIDS có nhiều nguy cơ thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc đột quỵ.

Một số các bất thường khác ít gặp hơn của mạch máu có thể gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua gồm loạn sản xơ cơ hay gặp ở động mạch cảnh trong đoạn ở cổ; các bệnh viêm động mạch như viêm động mạch tế bào khổng lồ, lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa động mạch, viêm mạch u hạt, giang mai mạch máu màng não. Hạ huyết áp có thể gây giảm tưới máu não nếu một động mạch lớn đoạn ngoài sọ hẹp đáng kể nhưng đây là nguyên nhân hiếm gặp gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua.

Các nguyên nhân huyết học gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua gồm đa hồng cầu, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, và hội chứng tặng độ nhớt của máu. Thiếu máu nặng cũng có thể gây các thiếu hụt thần kinh khu trú thoáng qua ở bệnh nhân có bệnh mạch máu não tồn tại từ trước.

Hội chứng đóng xi động mạch dưới đòn

Có thể gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch đốt sống thân nền. Hội chứng này xuất hiện khi có hẹp hoặc tắc khu trú ở đoạn từ gốc của động mạch dưới đòn đến chỗ xuất phát của động mạch đốt sống và như vậy máu bị đánh cắp từ động mạch đốt sống. Khi nghe thấy tiếng thổi ở

hố trên đòn, mạch hai bên không đều, huyết áp tâm thu hai tay chênh nhau trên 20 mmHg thì có giá trị hướng tới chẩn đoán hội chứng đóng si động mạch dưới đòn ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch đốt sống thân nền.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng lâm sàng của thiếu máu não cục bộ thoảng qua rất thay đổi ở các bệnh nhân; dù sao các triệu chứng ở một bệnh nhân cụ thể có xu hướng ổn định theo từng thể. Khởi phát bệnh đột ngột và không báo trước, hồi phục nhanh thường trong vòng vài phút.

Nếu thiếu máu não cục bộ thoảng qua thuộc khu vực tưới máu của động mạch cảnh, triệu chứng thường gặp là yếu và nặng tay chân, mặt bên đối diện có thể phối hợp hoặc riêng rẽ. Rối loạn cảm giác cũng có thể xảy ra như một biểu hiện duy nhất của thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc phối hợp với thiếu hụt vận động. Có thể có giảm vận động, nói khó, hoặc mất thị lực của mắt bên đối diện với bên giảm vận động. Trong cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, khám sẽ thấy liệt, thay đổi cảm giác, tăng phản xạ gân xương hoặc phản xạ duỗi bàn chân, nói khó hoặc phối hợp của các triệu chứng này. Khi hết cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, thăm khám lâm sàng không phát hiện thấy các dấu hiệu thần kinh nhưng có thể nghe thấy tiếng thổi ở động mạch cảnh, tiếng tim bất thường; các triệu chứng này gợi ý nguyên nhân của thiếu máu não cục bộ thoảng qua.

Thiếu máu não cục bộ thoảng qua thuộc khu vực động mạch đốt sống thân nền có thể có triệu chứng chóng mặt, loạng choạng, nhìn đôi, khó nuốt, nhìn mờ, dị cảm quanh miệng, yếu và rối loạn cảm giác ở một bên, hai bên hoặc xen kẽ giữa các bên của cơ thể. Các triệu chứng này có thể riêng rẽ hay phối hợp. Các cơn yếu hai chân đột ngột mà không đau đầu hoặc không mất ý thức có thể xảy ra liên quan với cử động của đầu.

Tiến triển tự nhiên của các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua rất thay đổi. Một số bệnh nhân sẽ có đột quỵ thực sự sau vài cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, trong khi đó một số khác lại có các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua thường xuyên hàng tuần, hàng tháng mà không có đột quỵ. Thiếu máu não cục bộ thoảng qua có thể xảy ra thành từng cơn trong một thời gian dài, hoặc có thể hết một cách tự phát. Nhìn chung thiếu máu não

cục bộ thoảng qua của động mạch cảnh hay có đột quỵ sau đó hơn là thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch thân nền đốt sống.

B. Chẩn đoán hình ảnh

CT scan sọ sẽ loại trừ được chảy máu não nhỏ hoặc u não có biểu hiện lâm sàng giống thiếu máu não cục bộ thoảng qua. Một số thăm dò không xâm lấn như siêu âm đã được phát triển để nghiên cứu tuần hoàn não và hình ảnh mạch máu lớn đến sọ. Siêu âm doppler mạch cảnh có tác dụng phát hiện hẹp động mạch cảnh trong nhưng chụp động mạch vẫn là phương pháp quan trọng để xem xét hệ thống mạch máu não. Chụp mạch cộng hưởng từ có thể phát hiện hẹp của mạch máu lớn nhưng không nhạy bằng chụp mạch. Vì vậy nếu CT scan sọ bình thường, không có nguyên nhân cục máu đông từ tim và nếu tuổi, tình trạng chung chỉ ra rằng bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao thì nên xem xét đến việc chụp động mạch cảnh hai bên để đánh giá nhồi máu não động mạch cảnh, siêu âm giúp sàng lọc bệnh nhân cho nghiên cứu.

C. Các xét nghiệm khác

Lâm sàng và xét nghiệm cần phải đánh giá được tăng huyết áp, bệnh tim, rối loạn huyết học, tăng mỡ máu, đái tháo đường, bệnh mạch máu ngoại biên. Xét nghiệm bao gồm công thức máu, đường máu lúc đói, cholesterol máu, huyết thanh chẩn đoán giang mai, điện tim, chụp tim phổi. Siêu âm tim với thuốc cản âm nếu có nguồn gốc ở tim, cấy máu nếu nghi ngờ viêm nội tâm mạc. Theo dõi điện tâm đồ nếu nghi ngờ có rối loạn nhịp tim kịch phát, thoáng qua.

Chẩn đoán phân biệt

Động kinh ổ có thể gây vận động bất thường hoặc hiện tượng cảm giác như giật chi, dị cảm, đau nhói, hay gặp hơn là yếu hoặc mất cảm giác. Nhìn chung là các triệu chứng lan lên (hành trình) theo các chi và có thể dẫn đến cơn co cứng, co giật toàn thể.

Đau đầu kiểu đau nửa đầue cổ điển dễ được xác định bằng các triệu chứng báo trước về thị giác, tiếp sau đó là nôn, đau đầu và sợ ánh sáng nhưng các trường hợp không điển hình thì cũng khó phân biệt. Tuổi của bệnh nhân và tiền sử (bao gồm cả tiền sử gia đình) có giá trị trong các trường hợp này. Bệnh nhân đau đầu kiểu đau nửa đầue thường có tiền sử các cơn đau từ tuổi thanh niên và các thành viên khác trong gia đình cũng có đau đầu tương tự.

Các thiếu hụt thần kinh khu trú có thể xảy ra trong hạ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường dùng insulin hoặc uống thuốc hạ đường huyết.

Điều trị

Khi chụp mạch phát hiện hẹp động mạch nặng có thể phẫu thuật (hẹp 70- 99% đường kính lòng mạch) ở bên gây ra thiếu máu não thoảng qua của động mạch cảnh và có mảng xơ vữa tương đối nhỏ ở một nơi nào đó trong hệ thống mạch máu não thì điều trị phẫu thuật (cắt bỏ huyết khối trong lòng động mạch cảnh) làm giảm nguy cơ đột quỵ do động mạch cảnh cùng bên, đặc biệt ở những bệnh nhân có các cơn thiếu máu não thoảng qua khởi phát gần nhau (< 2 tháng). Điều trị phẫu thuật không được chỉ định cho những trường hợp hẹp nhẹ (< 30%); lợi ích không rõ ràng so với hẹp nặng có xơ vữa mạch lan tỏa trong sọ. Xem chương 11, tập I để rõ thêm.

Bệnh nhân có các cơn thiếu máu thoảng qua của động mạch cảnh mà không phẫu thuật được (không chụp mạch) hoặc bệnh mạch máu lan tỏa thì cần phải điều trị nội khoa. Tương tự, những bệnh nhân có các cơn thiếu máu não thoảng qua, động mạch đốt sống thân nền được điều trị nội khoa không có chỉ định chụp mạch trừ khi có bằng chứng lâm sàng có hẹp hoặc tắc động mạch cảnh hoặc động mạch dưới đòn.

Mục đích điều trị nội khoa là phòng ngừa các cơn thiếu máu não thoảng qua tiếp theo và đột quỵ. Cần phải bỏ hút thuốc lá, các nguyên nhân từ tim gây huyết khối, tăng huyết áp, viêm động mạch, đái tháo đường, tăng mỡ máu hoặc các rối loạn huyết học cần phải được điều trị thích hợp. Nếu thuốc chống đông được chỉ định để điều trị huyết khối từ tim thì cần phải dùng sớm miễn là không có chống chỉ định. Điều trị muộn không có lợi và việc lo ngại gây chảy máu ở vùng nhồi máu là không đúng vì nguy cơ cục máu đông phát triển lên trong tuần hoàn não là lớn hơn nếu không điều trị. Điều trị được bắt đầu bằng heparin tĩnh mạch (liều khởi đầu 5000- 10000 đơn vị và liều duy trì 1000- 2000 đơn vị trong 1 giờ tùy thuộc vào thời gian thromboplastin từng phần) trong khi đó warfarin được uống hàng ngày với liều 5- 15 mg tùy thuộc vào thời gian prothrombin. Có thể dùng aspirin (ngày 325 mg) thay thế ở những bệnh nhân rung nhĩ không do thấp để giảm nguy cơ đột quỵ.

Những bệnh nhân có các mảng xơ vữa mạch ở các mạch máu ngoài sọ hoặc trong sọ thì có chỉ định dùng thuốc chống huyết khối. Điều trị phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân, khả năng tuân thủ uống thuốc và các dịch vụ

y tế. Một số bác sỹ sử dụng các thuốc chống đông (ví dụ dùng warfarin, dùng heparin kèm cho tới khi liều của warfarin có tác dụng) trừ khi có chống chỉ định, dùng thuốc trong vòng 3- 6 tháng trước khi giảm liều và cuối cùng điều trị thay thế bằng aspirin trong 1 năm. Dù sao cũng không có bằng chứng thuyết phục về hiệu quả của thuốc chống đông. Một số bác sỹ khác dùng aspirin ngay từ đầu.

Bằng chứng có sức thuyết phục trong điều trị bằng aspirin là tác dụng chống kết dính tiểu cầu của nó. Các tiểu cầu kết dính và kết tập vào mảng xơ vữa loét và giải phóng ra hàng loạt các chất trung gian hóa học, trong đó có thromboxan, A2. Trong một nghiên cứu chỉ ra rằng điều trị bằng aspirin làm giảm đáng kể tần số cơn thiếu máu não thoáng qua và tỷ lệ đột quỵ và nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Liều hàng ngày là 325 mg; liều cao hơn có thể có tác dụng hơn nhưng lại làm tăng tác dụng phụ trên dạ dày ruột. Dipyridamol không có tác dụng và khi điều trị kết hợp với aspirin cũng không có tác dụng phòng ngừa đột quỵ hơn so với điều trị bằng aspirin. Những bệnh nhân không dung nạp aspirin thì có thể dùng ticlopidin (một thuốc có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu khác) với liều ngày 250 mg chia 2 lần, nhưng cần theo dõi chặt chẽ biến chứng giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt.

Trong những năm gần đây nhiều bệnh nhân có những cơn thiếu máu não thoảng qua có tổn thương hẹp ở đoạn xa của động mạch cảnh trong hoặc ở gốc của động mạch não giữa được phẫu thuật làm cầu nối động mạch trong và ngoài sọ. Dù sao đi nữa lợi ích của phương pháp điều trị phẫu thuật cần được chứng minh trong những nghiên cứu có đối chứng tiếp theo.

ĐỘT QUỴ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát đột ngột của các thiếu sót thần kinh
- Bệnh nhân thường có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh van tim hoặc xơ vữa mạch.
- Các dấu hiệu thần kinh đặc biệt phản ánh vùng não bị tổn thương.

Nhận định chung

Ở Mỹ, đột quỵ vẫn là nguyên nhân đứng hàng thứ ba gây tử vong mặc dù tỷ lệ đột quỵ có giảm trong vòng 30 năm qua. Lý do chính xác gây giảm tỷ lệ

đột quỵ chưa biết rõ nhưng có lẽ ý thức về các yếu tố nguy cơ (tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng mỡ máu, hút thuốc, bệnh tim, AIDS, lạm dụng thuốc, nghiện rượu, tiền sử gia đình có đột quỵ) và các biện pháp dự phòng, việc giám sát yếu tố nguy cơ cao làm giảm tỷ lệ đột quỵ. Bệnh nhân đã bị đột quỵ lần sau dễ bị đột quỵ nặng hơn.

Theo sinh bệnh học đột quỵ được chia thành nhồi máu (nghẽn mạch hoặc lấp mạch) và chảy máu, các tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán phân biệt hai thể này được nhấn mạnh. Dù sao trên lâm sàng cũng khó mà phân biệt hai thể này.

1. NHỒI MÁU NÃO Ổ KHUYẾT

Nhồi máu não ổ khuyết là các tổn thương nhỏ (thường < 5 mm đường kính) phân bố ở các động mạch xiên ngắn ở hạch nền, cầu não, tiểu não, cánh trước của bao trong và ít gặp hơn là ở vùng chất trắng sâu của não. Nhồi máu não ổ khuyết thường do kiểm soát tăng huyết áp kém hoặc kiểm soát đái tháo đường kém và thấy trong vài hội chứng lâm sàng bao gồm tổn thương đơn thuần vận động hoặc cảm giác bên đối diện, thất điều cùng bên với liệt nhẹ và nói khó kết hợp với vụng về tay. Các thiếu sót thần kinh có thể tiến triển trong vòng 24- 36 giờ trước khi ổn định.

Nhồi máu não ổ khuyết đôi khi có thể nhìn thấy trên CT scan là các vùng giảm tỷ trọng nhỏ, như đục lỗ nhưng ở một số bệnh nhân khác không nhìn thấy bất thường trên CT scan. Trong một số trường hợp bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân gợi ý nhồi máu não ổ khuyết nhưng trên CT scan lại là nhồi máu não bán cầu nặng.

Các thiếu sót thần kinh do nhồi máu não ổ khuyết có tiên lượng hồi phục tốt với hồi phục từng phần hay hoàn toàn trong 4- 6 tuần ở rất nhiều trường hợp.

2. NHỒI MÁU NÃO

Huyết khối mạch hoặc nghẽn mạch làm tắc một mạch máu lớn gây nên nhồi máu não. Nguyên nhân của nhồi máu não là hậu quả của thiếu máu não thoảng qua (xem ở trên) và xơ vữa của các động mạch não. Các thiếu sót thần kinh phụ thuộc vào tổn thương ở mạch não và tưới máu bù. Nhồi máu não làm giải phóng các chất kích thích và các neuropeptid có thể làm cho ion calci vào trong tế bào thần kinh gây chết tế bào và tăng thiếu hụt thần kinh

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát thường đột ngột, sau đó rất ít tiến triển trừ khi do phù não. Thăm khám lâm sàng thường là bao gồm khám tim và nghe ở vùng động mạch dưới đòn và động mạch cảnh để phát hiện tiếng thổi.

1. Tắc trong hệ thống động mạch cảnh

Tắc động mạch mắt hầu như là không có triệu chứng trong đa số các trường hợp vì hệ thống mạch nối phong phú trong nhãn cầu nhưng nghẽn mạch thoáng qua của động mạch mắt gây mù thoáng qua, mất thị giác đột ngột và ngắn ở một mắt.

Tắc phần xa của động mạch não trước tới chỗ nối với động mạch thông trước gây yếu và mất cảm giác vỏ não ở chân bên đối diện và đôi khi yếu nhẹ tay đặc biệt ở gốc. Có thể có phản xạ cầm nắm, cứng loạn trương lực ở bên đối diện và mất ý chí (thiếu tính chủ động) hoặc không phân biệt thân mình. Tiểu tiện không tự chủ là triệu chứng không phải là ít gặp đặc biệt nếu như có rối loạn hành vi tác phong và rối loạn trí nhớ. Tắc động mạch não trước một bên từ gốc cho đến chỗ nối với động mạch thông trước thì nhìn chung là được tưới bù tốt từ động mạch bên đối diện.

Tắc động mạch não giữa dẫn tới liệt nửa người, mất cảm giác bên đối diện và bán manh đồng danh (ví dụ mất thị lực ở một nửa thị trường cân đối hai bên) với hai mắt nhìn về bên tổn thương. Nếu tổn thương bán cầu ưu thế thì có thất ngôn toàn bộ. Đặc điểm lâm sàng này không thể phân biệt với tắc động mạch cảnh trong. Tắc các nhánh của động mạch cảnh trong có thể gây phù não mạnh dẫn đến u ám, ngủ gà và hôn mê trong trường hợp nặng. Tắc các nhánh khác nhau của động mạch não giữa dẫn tới khó diễn đạt và liệt nửa người bên đối diện và mất cảm giác của tay, mặt và đôi khi của cả chân. Tắc nhánh sau của động mạch não giữa gây ra khó nói tiếp nhận (thất ngôn Wernicke) và bán manh đồng danh. Tổn thương ở bán cầu không ưu thế thì lời nói và hiểu lời không bị ảnh hưởng nhưng có thể có tình trạng lú lẫn, vong hành mặc áo, mất định hướng không gian, thời gian.

2. Tắc động mạch thân nền đốt sống

Tắc động mạch não sau có thể gây nên hội chứng đồi thị với các triệu chứng rối loạn cảm giác nửa người bên đối diện, đau tự phát và tăng cảm giác đau. Thường có bán manh đồng danh nhẹ và thoáng qua, liệt nửa người.

Tùy thuộc vào vị trí tổn thương và tưới bù mà mức độ của các triệu chứng thay đổi và có thể có các triệu chứng khác gồm các vận động tự phát và mù đọc, Tắc động mạch chính ở chỗ tách ra của nhánh xiên có thể dẫn tới bán manh.

Tắc ở phía tận của động mạch đốt sống, phía dưới chỗ xuất phát của động mạch tủy sống trước và động mạch tiểu não sau có thể không có triệu chứng trên lâm sàng do được tưới bù bằng động mạch đốt sống bên kia. Nếu động mạch đốt sống còn lại bị nhỏ bẩm sinh hoặc bị vữa xơ nặng thì sẽ có triệu chứng lâm sàng giống như tắc động mạch sống nền trừ khi được tưới bù từ tuần hoàn phía trước qua đa giác Willis. Khi các động mạch nhỏ cạnh giữa tách từ động mạch đốt sống bị tắc sẽ gây liệt nửa người và mất cảm giác bên đối diện và liệt các dây thần kinh sọ cùng bên ngang mức tổn thương. Tắc động mạch tiểu não sau dưới hoặc tắc động mạch đốt sống trước khi tách ra nhánh động mạch tiểu não sau dưới thì gây mất cảm giác gai đồi cùng bên kể cả mặt, tổn thương dây IX, X, thất điều chân tay và hội chứng Horner.

Tắc hai động mạch sống hoặc động mạch thân nền gây nên hôn mê với đồng tử co nhỏ, liệt mềm tứ chi và mất cảm giác, tổn thương nhiều dây thần kinh sọ. Tắc một phần động mạch thân nền có thể nhìn đôi, mất thị lực, chóng mặt, nói khó, thất điều, yếu và rối loạn cảm giác một hay nhiều chi, liệt các dây sọ riêng rẽ. Ở bệnh nhân liệt nửa người do tổn thương cầu não thì hai mắt thường nhìn về bên liệt,trong khi đó những bệnh nhân tổn thương bán cầu hai mắt thường nhìn về bên lành.

Tắc bất cứ nhánh chính nào của các động mạch tiểu não đều gây ra chóng mặt, nôn, buồn nôn, rung giật nhãn cầu, thất điều ở chi cùng bên, mất cảm giác gai đồi bên chi đối diện. Nếu tổn thương động mạch tiểu não trên thì cảm giác gai đồi của nửa mặt bên đối diện mất; nếu tắc động mạch tiểu não trước dưới gây mất cảm giác gai đồi cùng bên kể cả mặt, thường có liệt mặt và điếc tai cùng bên. Nhồi máu tiểu não rộng có thể gây hôn mê, tụt hạch nhân tiểu não và tử vong.

3. Hôn mê

Nhồi máu não dù là ở khu vực động mạch cảnh hay động mạch thân nền đốt sống cũng có thể gây hôn mê. Ví dụ nhồi máu não ở một bán cầu có thể gây phù não làm ảnh hưởng đến chức năng của bán cầu não kia hoặc của thân não và gây hôn mê. Tương tự như thế hôn mê cũng xảy ra khi nhồi máu thân não hai bên ảnh hưởng đến cấu tạo lưới và điều này cũng xảy ra khi thân não bị ép sau nhồi máu tiểu não.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang tim phổi có thể phát hiện tim to hoặc vôi hóa ở van tim; nếu có hình ảnh ung thư phổi thì các dấu hiệu thần kinh thường là do di căn hơn là do đột quỵ. Chụp CT scan sọ (không tiêm thuốc cản quang) là quan trọng trong việc loại trừ chảy máu não, nhưng có thể không phân biệt được nhồi máu não và u não. Chụp CT scan có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ trong giai đoạn cấp vì chụp CT scan nhanh hơn và chảy máu não không dễ phát hiện trên cộng hưởng từ trong 48 giờ đầu. Một số bệnh nhân cần phải siêu âm Doppler mạch cảnh, cộng hưởng từ não và cộng hưởng từ mạch, chụp mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Bao gồm công thức máu, tốc độ máu tăng, đường máu, huyết thanh chẩn đoán giang mai. Kháng thể kháng phospholipid thúc đẩy hình thành huyết khối và làm tăng tỷ lệ đột quỵ.

Tương tự như thế, tăng nồng độ cholesterol và lipid có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ do huyết khối. Điện tim giúp phát hiện các loạn nhịp tim hoặc nhồi máu cơ tim mới mà đây là nguyên nhân của cục máu đông. Cấy máu cần được tiến hành nếu nghi ngờ viêm nội tâm mạc, siêu âm tim nếu nghi ngờ bệnh tim và theo dõi điện tâm đồ Holter nếu nghi ngờ có các cơn rối loạn nhịp tim kịch phát. Chọc dịch não tủy thường là không cần thiết nhưng có thể có tác dụng nếu chẩn đoán chưa rõ ràng; nên làm sau khi chụp CT scan.

Điều trị

Nếu các triệu chứng thần kinh tiến triển qua nhiều phút nhiều giờ thì liệu pháp heparin có thể có tác dụng trong việc hạn chế hoặc ngăn chặn các tổn thương tiến triển. Do các dấu hiệu tiến triển của nhồi máu não có thể nhầm với chảy máu não nên cần phải loại trừ chảy máu não trước khi dùng heparin bằng CT scan hoặc bằng chụp mạch.

Điều trị tiêu huyết khối bằng đường tĩnh mạch với các chất hoạt hóa tái tổng hợp plasminogen mô (0,9 mg/kg tối đa là 90mg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút đầu 10%, số còn lại truyền tĩnh mạch trong 1 giờ) có tác dụng giảm các triệu chứng thần kinh ở những bệnh nhân có sàng lọc không có các bằng chứng của chảy máu não trên CT scan và điều trị trong 3 giờ đầu sau đột quỵ nhồi máu não, điều trị muộn hơn không được chứng minh về hiệu quả hoặc tính an toàn. Các chống chỉ định của phương pháp điều trị này là mới có chảy máu, nguy cơ chảy máu cao (ví dụ điều trị bằng chống đông) tiêm ở

vị trí không thể ép được, và huyết áp tâm thu trên 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg.

Các điều trị sớm khác của đột quy bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung.

Trong giai đoạn cấp có phù não mạnh làm tăng các triệu chứng tăng áp lực nội sọ, tăng các dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc hội chứng thoát vị não. Corticosteroid được dùng để giảm phù não do vận mạch. Prednisolon (tối đa 100 mg/ngày) hoặc dexamethason (16 mg/ngày) có thể được sử dụng nhưng những bằng chứng về tác dụng của corticosteroid còn đang tranh cãi. Các thuốc lợi niệu tăng thẩm thấu cũng được sử dụng để làm giảm phù não nhưng cũng có rất ít bằng chứng về tác dụng kéo dài. Các cải thiện trên lâm sàng trong điều trị bằng thuốc giãn mạch như là papaverin cũng rất hạn chế. Các biện pháp làm tăng hoặc giảm carbon dioxid máu đều không có tácdụng. Các barbiturat có tác dụng làm giảm trao đổi chất và giảm nhu cầu năng lượng của tế bào thần kinh và đã được báo cáo là có tác dụng phục hồi chức năng của tế bào thần kinh trong thực nghiệm; dù sao đi nữa tác dụng của thuốc ở người chỉ trên thực nghiệm. Nỗ lực làm hạ huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp trong giai đoạn cấp của đột quy là không nên vì làm mất cơ chế tự điều chỉnh của não và huyết áp thấp có thể làm cho vùng nhồi máu não nặng thêm.

Thuốc chống đông không có tác dụng ở những bệnh nhân nhồi máu não đã ổn định ngoại trừ cục máu đông có nguồn gốc từ tim. Điều trị được bắt đầu bằng heparin đồng thời với warfarin. Mục đích của điều trị là đạt được tỷ lệ quốc tế bình thường cho thời gian prothrombin là 3:4. Nếu trên phim CT scan không có dấu hiệu chảy máu và dịch não tủy trong thì dùng thuốc chống đông ngay không được chậm trễ. Một số bác sỹ đợi 2- 3 ngày trước khi điều trị chống đông chụp lại CT scan nếu không có các dấu hiệu chuyển dạng chảy máu mới dùng chống đông.

Các nghiên cứu ban đầu gợi ý các thuốc chẹn kênh calci như nimodipin (cứ 6 giờ uống 30 mg, trong 4 tuần) làm giảm các dấu hiệu thần kinh do nhồi máu não và giảm được tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tàn tật. Chẹn glutamat, một chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích, làm giảm sự nhạy cảm của tế bào thần kinh trung ương với nhồi máu não. Receptor của glutamat là N- methyl-D- aspartat (NMDA) gắn với các kênh có thể cho phép calci thấm qua, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng chất đối kháng đặc hiệu của receptor NMDA làm giảm kích thước vùng nhồi máu nặng. Vai trò của các phương pháp điều trị trên ở người đang được nghiên cứu.

Điều trị phục hồi chức năng có vai trò quan trọng ở những bệnh nhân có liệt vận động. Vận động thụ động ở giai đoạn sớm sẽ đề phòng được co cứng về sau. Khi sự hợp tác tăng lên và có một vài dấu hiệu phục hồi, vận động chủ động tăng lên và phối hợp. Trong tất cả các trường hợp vận động sớm và phục hồi chức năng một cách chủ động là quan trọng. Điều trị bằng lao động có thể cải thiện được tinh thần và vận động trong khi đó điều trị bằng ngôn ngữ có tác dụng ở những bệnh nhân khó nói. Khi liệt vận động nặng và kéo dài thì dụng cụ trợ giúp như nẹp chân, dây kéo ngón cái, khung đỡ, gậy có thể giúp bệnh nhân cử động, cung cấp các trợ giúp khác hàng ngày có thể cải thiện chất lượng cuộc sống.

Tiên lượng

Tiên lượng sống sót sau nhồi máu não tốt hơn sau chảy máu não hoặc chảy máu dưới nhện. Hiệu quả điều trị trong giai đoạn cấp đòi hỏi bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ sau khởi phát, vì vậy tiên lượng phụ thuộc vào thời gian từ khi khởi phát đột quỵ cho đến khi đưa bệnh nhân vào viện. Mất ý thức sau nhồi máu não có nghĩa là tiên lượng xấu hơn các trường hợp khác. Sự lan rộng của nhồi máu não ảnh hưởng đến khả năng phục hồi chức năng. Bệnh nhân nhồi máu não có nguy cơ cao bị nhồi máu não lần sau và nhồi máu cơ tim.

3. CHẢY MÁU NÃO (CMN)

Chảy máu não nguyên phát ở những bệnh nhân không có các bất thường về mạch máu trên phim chụp mạch (ví dụ như dị dạng mạch) thường là do tăng HA. Cơ sở sinh bệnh học của CMN có lẽ do sự có mặt của những dị dạng mạch nhỏ của các mạch máu nhỏ đường kính 100- 300 μm ở bệnh nhân tăng HA. CMN do tăng HA thường là ở các hạch nền, các vị trí khác như cầu não, đồi thị, tiểu não và chất trắng ít gặp hơn. Chảy máu não có thể có máu vào não thất hoặc khoang dưới nhện và khi đó thường xảy ra đột ngột, không có dấu hiệu báo trước và thường xảy ra khi đang làm việc.

Ngoài tăng huyết áp, chảy máu não không do chấn thương có thể xảy ra ở những bệnh nhân có rối loạn về huyết học hoặc đông máu chảy máu (ví dụ như bệnh bạch cầu, giảm tiểu cầu, hemophilia, đông máu rải rác nội mạch) điều trị bằng thuốc chống đông, bệnh gan, bệnh bột mạch não, và u não nguyên phát hoặc thứ phát. Chảy máu dưới nhện do phình động mạch não

hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch (xem ở dưới) có thể có máu tụ ở nhu mô não. Trong một số trường hợp chảy máu não không tìm thấy nguyên nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khoảng một nửa số bệnh ở chảy máu não bán cầu ý thức bị mất hoặc bị rối loạn ngay từ đầu. Nôn rất hay gặp trong khởi phát của chảy máu não, đôi khi có đau đầu. Sau đó sẽ có các dấu hiệu thần kinh khu trú, tùy thuộc vào vị trí chảy máu. Ở bệnh nhân chảy máu não tăng huyết áp, các dấu hiệu thần kinh khu trú xuất hiện rất nhanh là liệt hoặc yếu nửa người. Rối loạn cảm giác nửa người thường có ở những bệnh nhân chảy máu não sâu. Ở bệnh nhân chảy máu thể vân có thể có mất phối hợp liếc ngang. Ở bệnh nhân chảy máu đồi thị có thể có mất phối hợp liếc ngang, liếc dọc và mất cân xứng của đồng tử hai bên.

Chảy máu tiểu não có thể khởi phát đột ngột với nôn, buồn nôn, chóng mặt, đau đầu và mất ý thức, có thể tử vong trong vòng 48 giờ. Ít gặp hơn là khởi phát từ từ từng nấc hoặc tiến triển chậm- các đặc điểm lâm sàng này gợi ý tổn thương tiểu não rộng. Ở các trường hợp này khám có thể thấy mất phối hợp liếc ngang về bên tổn thương; đồng tử co nhỏ; liệt nửa người bên đối diện; liệt mặt ngoại biên; thất điều; rối loạn hô hấp; có thể phối hợp nhiều triệu chứng trên một bệnh nhân.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não (không tiêm thuốc cản quang) là quan trọng không chỉ để chẩn đoán xác định CMN mà còn để việt vị trí và kích thước khối máu tụ. Đối với chảy máu não trong 48 giờ đầu chụp CLVT có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ. Nếu tình trạng bệnh nhân cho phép thì có thể tiến hành chụp mạch não để phát hiện phình động mạch hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch (xem phần dưới).

C. Các xét nghiệm khác

Xét nghiệm công thức máu, đếm số lượng tiểu cầu, thời gian máu chảy, thời gian prothrombin và thời gian thromboplastion từng phần, chức năng gan thận có thể phát hiện nguyên nhân tiềm năng của CMN. Chống chỉ định chọc dịch não tủy vì có thể gây ra hội chứng thoát vị não ở bệnh nhân có khối máu tụ lớn, và chụp cắt lớp vi tính sọ não là phương pháp rất tốt cho chẩn đoán CMN.

Điều trị

Điều trị thần kinh nhìn chung là điều trị bảo tồn và hỗ trợ cho dù ở bệnh nhân có tiên lượng nặng, có dấu hiệu thần kinh khu trú nặng nề, có các dấu hiệu chèn ép thân não. Dù sao đi nữa đối với tụ máu nông ở bề mặt trong chất trắng gây hiệu ứng khối choán chỗ, dọa tụt kẹt thì phẫu thuật có tác dụng. Ở bệnh nhân chảy máu tiểu não có chỉ định phẫu thuật cấp cứu lấy máu tụ đề phòng diễn biến xấu có thể gây tử vong, và điều trị ngoại khoa thường cho kết quả tốt. Ngoài ra tùy theo nguyên nhân mà điều trị thích hợp.

4. CHẢY MÁU DƯỚI MÀNG NHỆN (CMDMN)

CMDMN chiếm 5- 10% các trường hợp đột quỵ. Nguyên nhân thường gặp của CMDMN là phình động mạch hoặc dị dạng thông động-tĩnh mạch nhưng cũng có tới 20% trường hợp CMDMN không tìm thấy nguyên nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

CMDMN có bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng. Khởi phát của CMDMN là đau đầu đột ngột, dữ dội. Tiếp sau đó là nôn hoặc buồn nôn và mất ý thức hoặc rối loạn ý thức thoáng qua hoặc tiến triển nặng dẫn tới hôn mê sâu và tử vong. Nếu bệnh nhân tỉnh lại thì thường ở trong trạng thái lú lẫn hoặc vật vã, và có thể có các triệu chứng khác do thay đổi trạng thái tâm thần. Thăm khám thần kinh sẽ thấy gáy cứng và các dấu hiệu kích thích màng não khác, trừ khi bệnh nhân hôn mê sâu. Đôi khi có các dấu hiệu thần kinh khu trú, các dấu hiệu này có thể gợi ý vị trí tổn thương.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp sọ não cần được tiến hành ngay để chẩn đoán xác định và giúp cho chẩn đoán nguyên nhân. Chụp cắt lớp sọ não có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ vì nó cho kết quả nhanh hơn và nó cho chẩn đoán CMDMN nhạy hơn trong 24 giờ đầu. Khi không thấy bất thường trên phim chụp cắt lớp ở những bệnh nhân nghi ngờ CMDMN thì cần phải tiến hành chọc dịch não tủy trước khi loại trừ CMDMN. Chụp mạch não có thể được tiến hành để tìm nguyên nhân gây chảy máu. Không được chụp mạch ở những bệnh nhân đang trong tình trạng chưa thể phẫu thuật được. Nhìn chung cần phải

chụp động mạch cảnh và động mạch đốt sống hai bên vì thường có nhiều phình động mạch và dị dạng thông động tĩnh mạch có nhiều mạch nuôi. Chụp mạch cộng hưởng từ cũng có thể cho phép thấy các bất thường trên của mạch nhưng chụp xâm nhập có độ nhạy cao hơn.

Điều trị

Bệnh nhân ngủ gà hoặc hôn mê thì điều trị như bệnh nhân hôn mê. Bệnh nhân tỉnh phải nằm tại giường, tránh gắng sức và căng thẳng, điều trị giảm đau và nhuận tràng. Nếu có tăng huyết áp thì phải hạ huyết áp từ từ nhưng huyết áp tâm trương không nên hạ thấp dưới 100 mmHg. Phenytoin được dùng để dự phòng động kinh. Chỉ định điều trị ngoại khoa cho dị dạng thông động tĩnh mạch và phình động mạch.

5. PHÌNH ĐỘNG MẠCH NỘI SỌ

Phình động mạch hình túi (hình quả) thường ở chỗ chia đôi của động mạch và thường gặp ở người trưởng thành hơn ở trẻ em, thường có nhiều túi phình ở một bệnh nhân (20% các trường hợp) và không có triệu chứng. Có thể có thận đa nang và hẹp quai động mạch chủ. Hầu hết các phình động mạch đều ở phần trước của đa giác Willis, đặc biệt là ở động mạch thông trước và động mạch thông sau, ở chỗ chia đôi của động mạch não giữa, và ở chỗ chia đôi của động mạch cảnh trong.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các phình động mạch não có thể gây ra các dấu hiệu thần kinh khu trú do chèn ép vào các cấu trúc xung quanh. Nhưng đa số các phình động mạch não đều không có triệu chứng hoặc chỉ có các triệu chứng không đặc hiệu cho tới khi túi phình vỡ gây CMDMN. Thường có rất ít các dấu hiệu thần kinh khu trú ở bệnh nhân CMDMN nhưng khi có các dấu hiệu thần kinh khu trú này liên quan với cả khối máu tụ và với cả nhồi máu não trong khu vực tưới máu của mạch máu có phình động mạch vỡ. Liệt nửa người hoặc các dấu hiệu thần kinh khu trú khác có thể xảy ra sau 4- 14 ngày do co thắt mạch ở vùng lân cận phình động mạch vỡ. Cơ chế gây co thắt mạch chưa rõ nhưng có lẽ do nhiều yếu tố, co thắt mạch gây nên nhồi máu não và làm nặng thêm các triệu chứng tăng áp lực nội sọ. Não úng thủy bán cấp do cản trở lưu thông dịch não tủy có thể xảy ra sau 2 tuần làm cho diễn biến lâm sàng xấu đi, điều trị bằng dẫn lưu não thất.

Ở một số bệnh nhân trước khi chảy máu do vỡ phình động mạch vài giờ hoặc vài ngày có một số lượng máu rất nhỏ rò qua chỗ phình gây nên các triệu chứng "rò báo trước". Các triệu chứng này là đau đầu, đôi khi buồn nôn, gáy cứng nhưng nguyên nhân của các triệu chứng này thường không được phát hiện ra cho tới khi xảy ra chảy máu.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Nhìn chung chụp cắt lớp sọ não cũng có thể chẩn đoán xác định CMDMN nhưng đôi khi chụp cắt lớp cho hình ảnh bình thường. Chụp mạch não (mạch cảnh và mạch đốt sống hai bên) để phát hiện vị trí, kích thước tổn thương, nhiều túi phình và đôi khi thấy được hình ảnh xác định bằng chụp cắt lớp sọ não hoặc bằng chọc dịch não tủy mà trên phim chụp mạch bình thường thì cần phải tiến hành chụp mạch lại sau 2 tuần vì trên phim chụp lần đầu có thể có co thắt mạch làm bỏ qua chẩn đoán phình động mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Dịch não tủy có máu không đông. Điện não đôi khi phát hiện được vị trí chảy máu nhưng thường là thấy bất thường lan tỏa trên bản ghi. Điện tim có thể phát hiện các rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim. Xét nghiệm bạch cầu ở máu ngoại biên, đường niệu cũng là các xét nghiệm thường làm.

Điều trị

Mục đích chính của điều trị là ngăn ngừa chảy máu tiến triển. Điều trị triệt để là phẫu thuật kẹp cuống túi phình. Nếu không thể phẫu thuật được, điều trị nội khoa như CMDMN trong khoảng 6 tuần và sau đó vận động dần dần. Điều trị nội mạch bằng các nhà điện quang can thiệp đôi khi được tiến hành cho các túi phình không phẫu thuật được.

Nguy cơ chảy máu tái phát cao nhất trong vài ngày đầu sau chảy máu; khoảng 20% sẽ chảy máu tái phát trong 2 tuần và 40% trong vòng 6 tháng. Đã có các thuốc để làm giảm các nguy cơ này. Điều trị bằng các thuốc chống tiêu fibrin như aminocaproic acid trong 14 ngày đầu làm giảm chảy máu tái phát nhưng lại làm tăng biến chứng nhồi máu não, vì vậy tỷ lệ tử vong và mức độ di chứng ở số bệnh nhân sống sót không thay đổi. Vì vậy phẫu thuật sớm (trong 2 ngày đầu) là rất có hiệu quả cho các trường hợp phẫu thuật được. Các thuốc chẹn kênh calci giúp làm giảm hoặc đẩy lùi co thắt mạch trong thực nghiệm. Nimodipin làm giảm tỷ lệ nhồi máu não do co thắt mạch mà không gây ra tác dụng phụ. Liều của nimodipin là cứ 4 giờ dùng 60 mg

trong vòng 21 ngày. Sau phẫu thuật túi phình, co thắt mạch triệu chứng có thể được điều trị bằng tăng thể tích nội mạch, gây ra tăng huyết áp hoặc nong mạch co thắt bằng bóng.

Với các phình động mạch chưa vỡ có triệu chứng thì thái độ điều trị thích hợp nhất là phẫu thuật, còn với các phình động mạch nhỏ không có triệu chứng phát hiện tình cờ qua chụp mạch thì chỉ phẫu thuật khi kích thước túi phình trên 5mm. Tiến triển tự nhiên của phình động mạch chưa vỡ không xác định được.

6. DỊ DẠNG THÔNG ĐỘNG TĨNH MẠCH (ARTERIO-VENOUS MALFORMATIONS-AVM)

AVM là dị tật mạch máu bẩm sinh do sự phát triển bất thường tại chỗ của đám rối mạch nguyên thủy làm cho động mạch thông với tĩnh mạch không qua hệ thống mao mạch. Kích thước của AVM rất thay đổi, có thể rất lớn được nuôi dưỡng bằng nhiều mạch máu làm tổn thương một phần não, có thể là rất nhỏ đến mức khó phát hiện trên phim chụp mạch, trên phẫu thuật hoặc trên mổ tử thi. Khoảng 10% các trường hợp AVM có phình động mạch kèm theo, trong khi có 1- 2% bệnh nhân phình động mạch có AVM kèm theo. Biểu hiện lâm sàng có thể liên quan với xuất huyết từ dị dạng hoặc từ chỗ phình hoặc do nhồi máu não. Các triệu chứng còn có thể do tổ chức não quanh AVM bị đè đẩy, chèn ép và xơ hóa do bị chèn ép và thiếu máu. Ngoài ra não úng thủy thể thông hoặc tắc và dẫn đến triệu chứng.

Bệnh cảnh lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Tổn thương trên lều

Hầu hết AVM ở trên lều thường ở trong khu vực của động mạch não giữa. Triệu chứng đầu tiên gồm chảy máu ở 30- 60% trường hợp, động kinh 20-40%, đau đầu 5- 25% và các triệu chứng khác 10- 15% các trường hợp. Tới 70% các AVM có chảy máu vài lần trong tiến triển tự nhiên, chảy máu thường xảy ra trước 40 tuổi. Mức độ chảy máu không liên quan đến vị trí AVM hoặc giới của bệnh nhân nhưng các AVM nhỏ chảy máu nhiều hơn AVM lớn. Các AVM đã chảy máu một lần thì hầu như sẽ chảy máu lại. Chảy máu do AVM thường là ẩy lệch vị trí.

Ở bệnh nhân không có biểu hiện chảy máu, phim chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ sẽ phát hiện các bất thường, và cộng hưởng từ sẽ phát hiện các chảy máu cũ hoặc mới mà không có triệu chứng. Chụp mạch để biết giải phẫu chi tiết của AVM đặc biệt khi đặt ra vấn đề điều trị phẫu thuật.

C. Các xét nghiệm khác

Điện não đồ được chỉ định ở các bệnh nhân động kinh và có thể thấy sóng bất thường khu trú thành ổ hoặc ở bên bán cầu có AVM. Khi có bất thường điện não như trên cần chỉ định chụp cắt lớp sọ não.

Điều trị

Điều trị phẫu thuật để ngăn ngừa chảy máu tiến triển là hợp lý ở những bệnh nhân có AVM bị chảy máu miễn là tổn thương đó có thể mổ được và tuổi bệnh nhân hợp lý. Điều trị phẫu thuật cũng được chỉ định nếu có tăng áp lực nội sọ, suy tim mất bù, trẻ nhỏ, và để ngăn ngừa dấu hiệu thần kinh khu trú tiến triển. Ở bệnh nhân AVM chỉ có biểu hiện duy nhất bằng động kinh thì dùng thuốc chống động kinh là đủ, điều trị phẫu thuật là không cần thiết trừ khi xuất hiện thêm các triệu chứng khác.

Điều trị phẫu thuật triệt để là cắt bỏ AVM. Nếu AVM không thể phẫu thuật được do vị trí của nó thì có thể điều trị bằng làm tắc mạch; mặc dù nguy cơ chảy máu không giảm, dấu hiệu thần kinh khu trú có thể ổn định hoặc thậm chí có thể hết. Có hai kỹ thuật mới để điều trị AVM nội sọ là tiêm chất polymer làm tắc mạch qua microcatheter dẫn đường và làm tắc vĩnh viễn mạch nuôi bằng bóng gắn ở đầu catheter. Phẫu thuật định vị bằng dao gamma cũng được sử dụng để điều trị các AVM không phẫu thuật được.

7. HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NỘI SỌ

Huyết khối tĩnh mạch nội sọ có thể xảy ra trong viêm nhiễm nội sọ hoặc vùng hàm mặt, tình trạng tăng đông, đa hồng cầu, bệnh hồng cầu hình liềm, tím do bệnh tim bẩm sinh, trong và sau sinh. Biểu hiện của bệnh là đau đầu, động kinh cục bộ hoặc toàn thể, u ám, lú lẫn, tặng áp lực nội sọ và dấu hiệu thần kinh khu trú và đôi khi có dấu hiệu kích thích màng não. Chẩn đoán xác định bằng chụp cắt lớp sọ, cộng hưởng từ sọ, cộng hưởng từ tĩnh mạch hoặc chụp mạch.

Điều trị gồm thuốc chống động kinh nếu có động kinh và chống phù não (ví dụ dexamethason 4 mg ngày 4 lần) để làm giảm áp lực nội sọ. Thuốc chống đông bằng heparin tĩnh mạch làm giảm tỷ lệ tử vong và tàn tật.

8. CÁC BỆNH MẠCH MÁU TỦY

Nhồi máu tủy

Nhồi máu tủy là bệnh hiếm gặp. Bệnh chỉ xảy ra trong khu vực của động mạch tủy trước tưới máu cho 2% trước của tủy vì động mạch tủy trước có rất ít mạch nuôi. Nhồi máu tủy thường do gián đoạn dòng chảy của một hoặc nhiều mạch nuôi, ví dụ như bóc tách động mạch chủ, chụp động mạch chủ, viêm đa động mạch, hạ huyết áp nặng, sau phẫu thuật động mạch chủ ngực. Ngược lại nhồi máu tủy ở khu vực của động mạch tủy sau rất ít gặp vì ở khu vực này vòng nối rất phong phú.

Ở vùng tủy cổ, động mạch tủy trước có tương đối nhiều mạch nuôi, vì vậy nhồi máu tủy hầu hết xảy ra ở vùng đuôi ngựa. Biểu hiện lâm sàng là liệt hai chân đột ngột, liệt mềm sau vài ngày hoặc vài tuần chuyển thành liệt cứng. Thường có phân ly cảm giác, giảm cảm giác đau, nóng lạnh, còn cảm giác âm thoa và tư thế, vị trí điều trị là điều trị triệu chứng.

Chảy máu ngoài màng cứng và dưới màng cứng

Chảy máu tủy ngoài màng cứng và dưới màng cứng gây ra đau lưng đột ngột, dữ dội do chèn ép tủy cấp, cần phải chụp tủy cấp và mổ cấp cứu lấy máu tụ. Bệnh có thể xảy ra ở những bệnh nhân rối loạn đông máu chảy máu, hoặc những bệnh nhân dùng thuốc chống đông, đôi khi xảy ra sau chấn thương hoặc sau chọc dịch não tủy. Chảy máu ngoài màng cứng cũng có thể liên quan với dị dạng mạch hoặc khối u.

Dị dạng thông động tĩnh mạch ở tủy

AVM ở tủy là tổn thương bẩm sinh có thể gây chảy máu dưới màng nhện tủy hoặc bệnh rễ tủy. Do hầu hết các dị dạng này nằm ở tủy ngực vì vậy gây nên rối loạn vận động và cảm giác ở hai chân và rối loạn cơ tròn. Đau ở chân hoặc ở lưng thường là dữ dội. Khám sẽ phát hiện liệt vận động ở hai chân kiểu trung ương, ngoại biên hoặc hỗn hợp; rối loạn cảm giác thường có và lan tỏa, mặc dù đôi khi thấy rối loạn cảm giác theo vùng chi phối của rễ. AVM ở cổ gây ra các triệu chứng ở tay. Chụp cộng hưởng từ tủy có thể không phát hiện được AVM tủy, dù kết quả bình thường cũng không loại trừ chẩn đoán. Nhìn chung, chẩn đoán được gợi ý khi chụp tủy (bệnh nhân nằm sấp và nằm ngửa) thấy các vệt căng ngoằn ngoèo do mạch máu giãn rộng trên phim. Chụp mạch tủy chọn lọc cho chẩn đoán xác định. Hầu hết các tổn thương nằm ngoài tủy và ở phía sau tủy (nằm cả trong và ngoài màng cứng)

và có thể được điều trị dễ dàng bằng thắt mạch nuôi và cắt bỏ mạch ngoằn ngoèo bất thường hoặc làm tắc mạch. Điều trị muộn có thể làm tăng di chứng không hồi phục và có thể tử vong do chảy máu dưới nhện tủy tái phát.

CÁC TỔN THƯƠNG CHOÁN CHỖ NỘI SỌ VÀ TỦY

1. U NÃO NGUYÊN PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn chức năng của não khu trú hoặc lan tỏa
- Tăng áp lực nội sọ ở một số bệnh nhân
- Các bằng chứng về tổn thương choán chỗ trên điện quang thần kinh.

Nhận định chung

Một nửa số bệnh nhân u não nguyên phát là u tế bào thần kinh đệm (bảng 7-3), số còn lại là u màng não, u tuyến yên, u xơ thần kinh và các u khác. Một số loại u, đặc biệt là u xơ thần kinh, u nguyên bào mạch, u nguyên bào võng mạc có yếu tố gia đình và có liên quan đến u sọ hầu. U não có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng có một vài loại u tế bào thần kinh đệm có thể hay gặp ở một vài lứa tuổi nhất định.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng

U não có thể gây ra các rối loạn chức năng não và các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ. Cuối cùng u não có thể gây thay đổi tính cách, trí tuệ, cảm xúc và gây động kinh, đau đầu, buồn nôn, mệt mỏi. Nếu áp lực nội sọ tăng cao thì nhu mô não có thể thoát vị vào nơi có áp lực thấp hơn. Hội chứng hay gặp nhất là thoát vị móc hải mã hồi thái dương qua khe Bichat gây ép vào dây III, não giữa và động mạch não sau. Dấu hiệu sớm nhất của hội chứng này là giãn đồng tử cùng bên, sau đó là ngủ gà, hôn mê, ngừng thở. Một hội chứng thoát vị quan trọng nữa là thoát vị hạch nhân tiểu não qua lỗ chẩm ép vào thành não gây khó thở, suy tuần hoàn và tử vong. Các hội chứng thoát vị khác ít gặp hơn và trên lâm sàng cũng ít quan trọng hơn.

Dấu hiệu thần kinh khu trú trong u não tùy thuộc vào vị trí của khối u.

1. U não thùy trán

U não thùy trán thường gây ra sa sút trí tuệ dần dần, chậm chạp, thay đổi tính cách và có phản xạ cầm nắm bên đối diện.

Có thể có thất ngôn diễn đạt nếu u ở phía sau của thùy trán dưới bên trái. Mất khứu giác có thể xảy ra nếu có sự đè ép vào dây khứu giác. Tổn thương cạnh trung tâm có thể gây động kinh cục bộ vận động hoặc thiếu sót tháp bên đối diện.

2. U não thùy thái dương

U não vùng móc hải mã có thể gây động kinh biểu hiện bằng ảo khứu, ảo vị và các hiện tượng vận động như liếm môi hoặc cắn môi, đôi khi có rối loạn thức tỉnh nhưng không có mất ý thức thực sự. U não thùy thái dương cũng có thể gây mất nhân cách, thay đổi cảm xúc, rối loạn hành vi tác phong, cảm giác xa lạ hoặc quen thuộc, thấy mình nhỏ bé hoặc khổng lồ, khuyết thị trường (một phần tư trên) và ảo thính. Tổn thương bên trái có thể gây mất ngôn ngữ và khó nói tiếp nhận, trong khi đó tổn thương bên phải gây rối loạn nhận thức âm nhạc và giai điệu.

3. U não thùy đỉnh

U não ở vị trí này gây nên rối loạn cảm giác bên đối diện, động kinh cảm giác, mất hoặc giảm cảm giác, có thể có nhiều triệu chứng trên ở một bệnh nhân. Mất cảm giác kiểu vỏ não, tư thế vị trí, phân biệt đồ vật bằng xúc giác như vậy sự cảm nhận hình dáng, kích thước, trọng lượng và bề mặt của đồ vật bị rối loạn. Bệnh nhân không nhận biết được đồ vật đặt ở tay. Tổn thương lan rộng ở thùy đỉnh có thể gây ra tăng cảm giác đau và đau tự phát bên đối diện (hội chứng đồi thị). Tổn thương tia thị có thể gây khuyết thị trường đồng danh bên đối diện, đôi khi là góc manh phần tư dưới. Tổn thương hồi nếp cong trái gây hội chứng Gerstmann (gồm các triệu chứng mất đọc, mất vẽ, mất làm tính, mất phân biệt phải trái, mất phân biệt ngón tay) trong khi đó tổn thương hồi dưới viền trái gây mất dùng động tác giác quan. Mất nhận thức bệnh tật (phủ nhận, thờ ơ đối với chi liệt) gặp ở bệnh nhân tổn thương bán cầu không ưu thế (bán cầu phải). Mất dùng động tác cấu trúc hoặc mất dùng động tác mặc quần áo cũng gặp trong tổn thương bán cầu phải.

4. U não thùy chẩm

U thùy chẩm gây bán manh đồng danh bên đối diện hoặc khuyết thị trường từng phần. Tổn thương bên trái hoặc cả hai bên có thể gây mất phân biệt thị giác cả về đồ vật và màu sắc, trong khi đó tổn thương kích thích ở mỗi bên có thể gây ảo thị không định hình. Tổn thương thùy chẩm hai bên gây mù vỏ, còn phản xạ đồng tử với ánh sáng, bệnh nhân không nhận biết được triệu chứng. Có thể mất cảm nhận mầu, mất nhận thức mặt (không nhận được mặt người quen) và hội chứng Balint (mất khả năng liếc mắt về một điểm cụ thể trong không gian mặc dù vẫn còn khả năng đưa mắt tự phát và phản xạ). Sự phủ nhận mù hoặc khuyết thị trường tạo nên hội chứng Anton.

5. U thân não và tiểu não

U thân não gây liệt các dây thần kinh sọ, thất điều, mất phối hợp, rung giật nhãn cầu, và các dấu hiệu bó tháp và rối loạn cảm giác ở các chi ở một hoặc hai bên. Khối u khu trú ở thân não như u tế bào thần kinh đệm gây tăng áp lực nội sọ muộn. U tiểu não gây thất điều nếu u thùy giun và nếu u ở bán cầu tiểu não gây thất điều động trạng cùng bên (mất phối hợp, giảm trương lực cơ).

6. Các dấu hiệu khu trú sai

U não có thể gây nên các dấu hiệu khu trú sai do đè ép hoặc xâm lấn làm cho định khu sai trên lâm sàng. Các dấu hiệu khu trú sai bao gồm liệt dây III hoặc liệt dây VI và phản xạ duỗi bàn chân hai bên do các hội chứng thoát vị gây nên, phản xạ duỗi bàn chân cùng bên với u não do u ép cuống não cùng bên vào lều não.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp sọ não hoặc cộng hưởng từ với thuốc đối quang từ gadolinium có thể phát hiện được tổn thương cũng như vị trí, hình dạng và kích thước của khối u; sự biến dạng của cấu trúc giải phẫu bình thường; mức độ phù não và hiệu ứng choán chỗ. Chụp cắt lớp sọ não ít có giá trị trong phát hiện các u hố sau nhưng cộng hưởng từ rất có giá trị trong phát hiện u ở vị trí này. Tính chất ngấm thuốc cản quang của u màng não có giá trị chẩn đoán, ví dụ như u ở vị trí điển hình (cạnh đường dọc giữa và vùng khe Sylvius, rãnh khứu, mào xương bướm, củ yên) khối u xuất hiện đồng nhất, tăng tỷ trọng trên phim chụp cắt lớp không tiêm thuốc cản quang và sau tiêm thuốc thì ngấm thuốc không đồng nhất.

Bảng 7-3. U não nguyên phát

Khối u	Triệu chứng lâm sàng	Điều trị và tiên lượng
U thần kinh đệm	Các triệu chứng không đặc hiệu và tăng áp lực nội sọ. Khi u phát triển có dấu hiệu thần kinh khu trú	Tiến triển nhanh, tiên lượng xấu. Rất khó phẫu thuật cắt bỏ hết khối u, đáp ứng kém với điều trị tia xạ.
U tế bào sao	Biểu hiện tương tự u thần kinh đệm nhưng tiến triển dài hơn, thường là vài năm. U tế bào sao tiểu não, đặc biệt ở trẻ em có thể lành tính hơn.	Tiên lượng rất thay đổi. Vào thời gian chẩn đoán rất khó cắt bỏ hết khối u; thường không đáp ứng với điều trị tia xạ. U tế bào sao tiểu não có thể cắt bỏ hết khối u.
U nguyên tuỷ bào	Đa số gặp ở trẻ em. U thường phát triển từ não thất IV gây tăng áp lực nội sọ cùng với các dấu hiệu của thân não và tiểu não. Có thể lan ra khoang dưới nhện.	Điều trị gồm điều trị phẫu thuật kết hợp với tia xạ và hoá chất.
U ống nội tuỷ và não thất	U tế bào thần kinh đệm phát triển từ màng não thất, đặc biệt não thất IV gây nên các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ sớm. U cũng phát triển từ ống nội tuỷ.	U không đáp ứng với hoá chất và tốt nhất là điều trị phẫu thuật nếu có thể.
U thần kinh đệm ít nhánh	Phát triển chậm. Ở người lớn u thường phát triển từ bán cầu tiểu não. Có thể nhìn thấy vết vôi hoá trên phim chụp sọ thường.	Điều trị phẫu thuật thường có kết quả .
U thần kinh đệm thân não	Thường gặp ở trẻ nhỏ với liệt các dây thần kinh sọ và sau đó là dấu hiệu tháp ở chi. Các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ xảy ra muộn.	Khối u không thể phẫu thuật: điều trị bằng tia xạ và dẫn lưu não thất nếu có tăng áp lực nội sọ.
U nguyên bào mạch máu tiểu não	Biểu hiện bằng mất thăng bằng, thất điều ở thân mình và chi, và các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. Đôi khi có tính chất gia đình. Có thể kết hợp với tổn thương mạch máu võng mạc và tuỷ sống, đa hồng cầu, u thận.	Điều trị bằng phẫu thuật.
U tuyến tùng	Biểu hiện bằng các triệu chứng tăng áp lực nội sọ, đôi khi kết hợp tổn thương nhìn lên (hội chứng Parinaud) và các dấu hiệu khác của tổn thương não giữa.	Phẫu thuật dẫn lưu não thất sau đó là cắt bỏ khối u; chỉ định điều trị tia xạ nếu là u ác tính. Tiên lượng tuỳ thuộc vào mô bệnh học và sự lan rộng của khối u.
U sọ hầu	Nguồn gốc từ phần còn lại của túi Rathke trên yên bướm, ép vào chéo thị. Gặp ở mọi lứa tuổi nhưng thường ở trẻ em với rối loạn nội tiết và khuyết thị trường thái dương hai bên.	Điều trị bằng phẫu thuật nhưng cắt bỏ toàn bộ khối u là rất khó.
U dây VIII	Điếc một bên là dấu hiệu đầu tiên thường gặp nhất. Các triệu chứng về sau có thể là ù tai, đau đầu, chóng mặt, liệt mặt và các dấu hiệu của các bó dẫn truyền. (Có thể có tính chất gia đình và u dây VIII hai bên trong u xơ thần kinh). Xét nghiệm nhạy nhất là MRI và điện thế kích thích thính giác thân não.	Điều trị bằng cắt bỏ qua mê đạo, qua mở sọ, hoặc phối hợp. Tiên lượng tốt.
U màng não	Nguồn gốc từ màng cứng hoặc màng nhện; gây đè ép nhiều hơn là xâm lấn vào tổ chức thần kinh. U to nhanh. Kích thước u thay đổi rất nhanh. Triệu chứng rất thay đổi tuỳ theo vị trí u-ví dụ lồi mắt một bên (rìa xương bướm); mất khứu giác và ép vào dây thị (khe thị). Khối u thường lành tính và dễ phát hiện bằng chụp cắt lớp; có thể thấy hình vôi hóa và mòn xương trên phim sọ thường.	Điều trị bằng phẫu thuật. U có thể tái phát nếu cắt bỏ không hết.
U lympho nguyên phát	Gặp ở bệnh nhân AIDS và các tình trạng suy giảm miễn dịch khác. Biểu hiện bằng dấu hiệu khu trú hoặc rối loạn nhận thức hoặc rối loạn ý thức. Đôi khi không thể phân biệt được với nhiễm Toxoplasma não.	Điều trị bằng tia xạ toàn bộ não; điều trị hoá chất có thể có vai trò hỗ trợ. Tiên lượng tuỳ thuộc vào số lượng tế bào CD4 lúc chẩn đoán bệnh

Chụp mạch có thể thấy mạch máu bị kéo căng hoặc bị đẩy lệch khỏi vị trí bình thường do khối u và hình ảnh mạch trong u. Nếu thấy hình ảnh choán chỗ vô mạch thì có thể là hình ảnh của khối u không điển hình, tụ máu, khối áp xe, hoặc tổn thương choán chỗ khác. Ở bệnh nhân có nồng độ hormon bình thường và có khối choán chỗ ở hố yên thì cần thiết phải chụp mạch để chẩn đoán phân biệt u tuyến yên và phình động mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Điện não đồ cung cấp thêm thông tin về rối loạn chức năng não khu trú hoặc lan tỏa do khối u. Chọc dịch não tủy ít khi cần thiết do giá trị chẩn đoán ít và nguy cơ gây thoát vị.

Điều trị

Điều trị tùy thuộc vào loại u, vị trí khối u (bảng 7- 3) và tình trạng của bệnh nhân. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u là có thể nếu khối u ở ngoài trục (ví dụ như u màng não, u dây VIII), nếu khối u ở vị trí không thể đến được hoặc vị trí quan trọng thì rất khó phẫu thuật (ví dụ như u nguyên bào mạch máu tiểu não); phẫu thuật cũng cho phép khẳng định lại chẩn đoán và có tác dụng giảm áp lực nội sọ và giảm triệu chứng thậm chí khối u không được cắt bỏ hoàn toàn. Triệu chứng lâm sàng có khi một phần do não úng thủy tắc, khi đó phẫu thuật dẫn lưu não thất rất có hiệu quả. Ở bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm ác tính điều trị phóng xạ trước mổ làm tăng tỷ lệ sống sót, nếu kết hợp điều trị hóa chất cho hiệu quả cao hơn. Chỉ định điều trị tia xạ cho bệnh nhân u não nguyên phát khác tùy thuộc loại u, vị trí và khả năng phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u. Điều trị bằng corticoid làm giảm phù não và thường dùng trước khi phẫu thuật. Thoát vị não được điều trị bằng truyền dexamethason (10- 20 mg, sau đó cứ 6 giờ 4 mg) và truyền mannitol (dung dịch 20%, liều lượng 1,5 g/kg truyền trong 30 phút). Thuốc chống động kinh cũng được chỉ định theo tiêu chuẩn (bảng 7- 2).

2. U NỘI SỌ DI CĂN

U não di căn

Biểu hiện u não di căn giống như các u não khác, ví dụ như tăng áp lực nội sọ, rối loạn chức năng não khu trú hoặc lan tỏa. Ở những bệnh nhân chỉ có biểu hiện tổn thương ở não bằng chứng di căn chỉ được phát hiện khi xét

nghiệm mô bệnh học. Ở một số bệnh nhân khác có biểu hiện di căn nhiều nơi hoặc di căn não xuất hiện trong quá trình điều trị u nguyên phát.

Nguồn gốc thường gặp nhất của di căn nội sọ là ung thư biểu mô tuyến ở phổi, một số ung thư nguyên phát khác là ung thư vú, thận và tiêu hóa. Hầu hết các ung thư di căn não đều ở trên lều. Các xét nghiệm và điện quang trong chẩn đoán u não di căn như ở u não nguyên phát, bao gồm chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có và không tiêm thuốc cản quang. Chọc dịch não tủy chỉ cần thiết ở bệnh nhân nghi ngờ viêm màng não do di căn (xem ở dưới). Ở những bệnh nhân u não di căn mà không xác định được nguồn gốc thì phải thăm khám các bộ phận thường mắc ung thư. Ở phụ nữ chụp vú được chỉ định; ở nam giới dưới 50 tuổi nên tìm kiếm ung thư tinh hoàn vì cả hai đều có liên quan trong điều trị.

Ở bệnh nhân chỉ có biểu hiện di căn não thì có thể mổ cắt bỏ tổn thương và sau đó điều trị bằng tia xạ; hoặc điều trị tia xạ mà không mổ. Ở bệnh nhân nhiều di căn hoặc di căn nhiều bộ phận thì tiên lượng rất xấu và điều trị chỉ là giảm đau.

Di căn màng não tủy

(Viêm màng não tủy do ung thư)

Ung thư gây di căn màng não tủy thường là ung thư tuyến vú, u lympho, bệnh bạch cầu. Di căn màng não tủy gây ra nhiều dấu hiệu thần kinh khu trú, có thể do thâm nhiễm vào dây sọ, dây tủy sống hoặc thâm nhiễm vào não hoặc tủy, não úng thủy tắc.

Chọc dịch não tủy cho phép chẩn đoán xác định. Kết quả xét nghiệm dịch não tủy có thể là tăng áp lực, tăng lympho bào, tăng protein, giảm glucose. Soi nhuộm tế bào có thể thấy tế bào ác tính; nếu không thấy tế bào ác tính thì cần chọc lại dịch não tủy ít nhất hai lần để xét nghiệm kỹ hơn.

Chụp cắt lớp sọ não có thể thấy ngấm thuốc ở bể đáy hoặc não úng thủy mà không có tổn thương choán chỗ. Chụp cộng hưởng từ có tiêm thuốc đối quang thấy các ổ ngấm thuốc ở màng não tủy. Chụp tủy cản quang có thể thấy lắng đọng ở các rễ thần kinh.

Điều trị tia xạ ở vùng có triệu chứng kết hợp với điều trị methotrexat. Tiên lượng xa rất xấu- chỉ khoảng 10% bệnh nhân sống qua một năm.

3. TỔN THƯƠNG CHOÁN CHỖ NỘI SỌ Ở BỆNH NHÂN AIDS

Ở bệnh nhân AIDS thường có u lympho nguyên phát ở não, gây nên rối loạn nhận thức hoặc ý thức, rối loạn cảm giác hoặc vận động, thất ngôn, động kinh và bệnh lý dây thần kinh sọ. Nhiễm toxoplasma cũng hay gặp ở bệnh nhân AIDS và bệnh cảnh lâm sàng cũng tương tự trên. Cả chụp cắt lớp và chụp cộng hưởng từ đều không phân biệt được hai bệnh này và huyết thanh chẩn đoán nhiễm toxoplasma là không chắc chắn ở bệnh nhân AIDS. Tùy theo tình trạng bệnh nhân điều trị thử bằng sulfadiazin (100mg/kg/ngày, tối đa 8g/ngày chia 4 lần) và pyrimethamin (75mg/ngày, trong 3 ngày, sau đó 25mg/ngày) trong 3 tuần, sau đó chụp lại cắt lớp hoặc cộng hưởng từ, và nếu tổn thương có giảm đi thì tiếp tục điều trị nhiễm toxoplasma. Nếu tổn thương không giảm thì cần sinh thiết não. U lympho nguyên phát ở não được điều trị bằng tia xạ toàn não.

Viêm màng não do cryptococcus là một nhiễm trùng cơ hội hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Bệnh cảnh lâm sàng có thể tương tự như nhiễm toxoplasma não hoặc u lympho não nhưng chụp cắt lớp sọ thường là bình thường. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm dịch não tủy, dương tính với nhuộm India ở 75- 80% và dương tính với kháng nguyên cryptococcus ở 90% các trường hợp. Điều trị bằng amphotericin B, đôi khi kết hợp với flucytosin, như đề cập ở bảng 19- 1.

4. U TỦY NGUYÊN PHÁT VÀ DI CĂN

Khoảng 10% u tủy là trong tủy. U tế bào kênh ống nội tủy là loại thường gặp nhất của u trong tủy; số còn lại là các loại khác của u tế bào thần kinh đệm. Các u ngoài tủy có thể ở trong hoặc ngoài màng cứng. Trong số u ngoài tủy nguyên phát thì u xơ thần kinh và u màng tủy là hay gặp và là lành tính và có thể ở trong hoặc ngoài màng cứng.

Các di căn ác tính, u lympho, u tủy thường là ngoài màng cứng; di căn tủy thường là ung thư nguyên phát ở tuyến tiền liệt, tuyến vú, phổi và thận.

Các u tủy có thể làm rối loạn chức năng tủy do đè ép trực tiếp, do làm tắc mạch gây nhồi máu thứ phát, và trong trường hợp u trong tủy thì do thâm nhiễm lan tỏa.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng thường tiến triển âm ỉ. Đau thường phù hợp với tổn thương ngoài màng cứng; đau tăng khi ho hoặc gắng sức; có thể đau lan theo rễ, hoặc tại một vị trí ở lưng, hoặc có thể lan xuống chi; và có thể có rối loạn vận động hoặc rối loạn cảm giác kèm theo, đặc biệt là ở chân. Khi có rối loạn cơ tròn thì thường có liệt hai chân. Đau thường xuất hiện trước các triệu chứng đặc hiệu của di căn ngoài màng cứng. Thăm khám có thể phát hiện vị trí nhạy cảm đau ở cột sống. Đôi khi ở ngang mức tổn thương có thể thấy liệt vận động ngoại biên và thay đổi cảm giác da (hoặc cả hai), trong khi đó dưới mức tổn thương sẽ thấy liệt vận động trung ương và rối loạn cảm giác.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cột sống thường có thể là bình thường nhưng cũng có thể thấy bất thường của di căn. Chụp cắt lớp tủy và cộng hưởng từ tủy để chẩn đoán xác định u tủy và vị trí chèn ép tủy. Khi có khối u ở nơi nào đó trong cơ thể, xuất hiện đau lưng và có bất thường trên phim chụp cột sống thường hoặc có các triệu chứng của chèn ép tủy thì có chỉ định chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ tủy. Một số nhà lâm sàng sẽ tiến hành chụp tủy nếu ở bệnh nhân ung thư mới xuất hiện thêm đau lưng. Nếu có tắc hoàn toàn trên chụp tủy cản quang thì sẽ tiến hành chụp tủy qua chọc dưới chẩm để xác định giới hạn trên của chỗ tắc và phát hiện chỗ tắc cao hơn ở tủy.

C. Xét nghiệm khác

Lấy dịch não tủy khi chụp tủy thường thấy dịch não tủy vàng và nồng độ protein tăng cao, tế bào và nồng độ glucose trong giới hạn bình thường.

Điều trị

U trong tủy được điều trị bằng mổ giải phóng chèn ép tủy và cắt bỏ khối u (nếu có thể) và bằng tia xạ. Tiên lượng phụ thuộc vào u loại nào và mức độ chèn ép tủy trước mổ. Điều trị di căn ngoài màng cứng là dùng tia xạ bất kể tế bào loại gì. Dexamethason cũng được dùng với liều cao (25 mg, ngày 4 lần trong 3 ngày, sau đó giảm liều dần tùy theo đáp ứng) làm giảm phù tủy và giảm đau. Điều trị phẫu thuật giải phóng chèn ép được chỉ định cho bệnh nhân không đáp ứng với tia xạ hoặc đã được điều trị tia xạ trước đây và cho các trường hợp chẩn đoán chưa chắc chắn. Tiên lượng xa là rất xấu nhưng điều trị tia xạ ít nhất cũng làm chậm được sự tiến triển các triệu chứng.

5. ÁP XE NÃO

Biểu hiện của áp xe não như là khối choán chỗ nội sọ và hình thành như là hậu quả của các bệnh tai, mũi và có thể là biến chứng của nhiễm khuẩn tại một cơ quan nào đó trong cơ thể, hoặc có thể là nhiễm khuẩn do chấn thương, phẫu thuật sọ. Căn nguyên thường là liên cầu, tụ cầu và vi khuẩn kỵ khí, ít gặp áp xe não do nhiều loại vi khuẩn. Đau đầu, u ám, thờ ơ, lú lẫn, động kinh là các triệu chứng sớm của áp xe não, sau đó là các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ và dấu hiệu thần kinh khu trú. Có thể có rất ít hoặc không có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Chụp cắt lớp sọ não sẽ thấy vùng ngấm thuốc cản quang ở xung quanh và ở giữa là vùng giảm tỷ trọng. Hình ảnh tương tự cũng có thể thấy ở bệnh nhân u não di căn. Chụp cộng hưởng từ có thể cho phép phát hiện sớm hơn các ổ viêm não hoặc áp xe não. Chụp mạch thường thấy tổn thương choán chỗ vô mạch đẩy lệch vị trí bình thường của mạch máu, nhưng chụp mạch không cho biết bản chất tổn thương.

Điều trị bao gồm dùng kháng sinh tĩnh mạch kết hợp với mổ áp xe (dẫn lưu hoặc cắt bỏ khối áp xe) nếu cần thiết để làm giảm hiệu ứng choán chỗ hoặc đôi khi để chẩn đoán xác định. Khi ổ áp xe nhỏ dưới 2 cm thường điều trị bằng nội khoa. Sử dụng kháng sinh phổ rộng nếu chưa biết căn nguyên gây bệnh. Người lớn phác đồ điều trị thông thường là penicillin G (2 triệu đơn vị, 2 giờ một lần truyền tĩnh mạch) kết hợp với chloramphenicol (1- 2g truyền tĩnh mạch, 6 giờ một lần) hoặc metronidazol (750 mg truyền tĩnh mạch 6 giờ một lần) hoặc cả hai. Nafcillin được thêm vào nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn tụ cầu vàng. Dexamethason (4- 25 mg) ngày 4 lần, tùy theo mức độ nặng, sau đó giảm liều dần và tùy theo đáp ứng) có thể làm giảm phù não.

BIẾN CHỨNG THẦN KINH KHÔNG DO DI CĂN CỦA BỆNH ÁC TÍNH

Có thể có nhiều các biến chứng thần kinh không do di căn của bệnh ác tính gồm:

(1) Bệnh não chuyển hóa do rối loạn điện giải, nhiễm khuẩn, dùng thuốc quá liều, hoặc do suy chức năng của một số cơ quan duy trì chức năng sống được biểu hiện bằng các triệu chứng u ám, ngủ lịm, bồn chồn, mất ngủ, kích động, sững sờ, lú lẫn hoặc hôn mê. Thay đổi tâm thần thường kết hợp với run, giữ nguyên dáng, giật cơ. Điện não thấy sóng chậm lan tỏa. Cần tiến hành các xét nghiệm để tìm nguyên nhân của bệnh não và điều trị thích hợp

(2) Suy giảm miễn dịch do bệnh ác tính hoặc do điều trị bệnh ác tính (ví dụ điều trị hóa chất) thúc đẩy dẫn đến áp xe não, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, viêm màng não nhiễm herpes zoster, và các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác. Hơn nữa rò dịch não tủy xảy ra trong một số khối u làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Chụp cắt lớp sọ não giúp phát hiện sớm áp xe não nhưng ung thư di căn não cũng có hình ảnh tương tự. Xét nghiệm dịch não tủy là xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán viêm màng não nhưng lại không giúp cho chẩn đoán áp xe não. Điều trị cần phải đặc hiệu căn nguyên nhiễm khuẩn.

(3) Rối loạn mạch máu não gây ra biến chứng thần kinh ở bệnh nhân ung thư hệ thống bao gồm viêm nội tâm mạc huyết khối không do nhiễm khuẩn và huyết khối nhiễm khuẩn. Chảy máu não, chảy máu dưới nhện, chảy máu dưới màng cứng có thể xảy ra ở bệnh nhân bệnh bạch cầu tủy bào và cũng có thể gặp trong u di căn đặc biệt là u hắc sắc tố ác tính. Chảy máu dưới màng cứng tủy đôi khi cũng xảy ra sau chọc dịch não tủy ở bệnh nhân giảm tiểu cầu.

Đông máu rải rác nội mạch xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân bệnh bạch cầu tiền tủy bào và một số bệnh nhân ung thư tuyến và được đặc trưng bằng bệnh não dao động, thường có động kinh, bệnh thường tiến triển tới hôn mê và tử vong. Có thể có một số dấu hiệu thần kinh kèm theo.

Huyết khối xoang tĩnh mạch biểu hiện bằng đau đầu và co giật xảy ra ở bệnh nhân bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Thăm khám thấy có phù gai thị, và các dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc lan tỏa. Thuốc kháng động kinh, thuốc chống đông và các thuốc làm giảm áp lực nội sọ có thể có tác dụng.

(4) Thoái hóa tiểu não cận ung thư thường hay xảy ra trong ung thư biểu mô phổi. Các triệu chứng thoái hóa tiểu não có thể xuất hiện trước các triệu chứng ung thư vài tháng hoặc lâu hơn. Trường hợp điển hình sẽ gây nên hội chứng tiểu não toàn bộ với biểu hiện nói khó, rung giật nhãn cầu, và thất điều thân mình và chi. Thoái hóa tiểu não cận ung thư có lẽ là do cơ chế tự miễn, điều trị bệnh là điều trị ung thư.

(5) Bệnh não, đặc trưng bằng rối loạn trí nhớ gần, rối loạn khí sắc, ảo giác, động kinh xảy ra ở một số bệnh nhân carcinoma. Thường có bất thường dịch não tủy. Điện não có biểu hiện sóng chậm lan tỏa, đặc biệt vùng thái dương dưới giữa. Không có điều trị đặc hiệu.

(6) Bệnh ác tính có thể có bệnh lý đa dây thần kinh rối loạn cảm giác và vận động, ít khi có rối loạn cảm giác đơn thuần (ví dụ viêm rễ hạch lưng) hoặc rối loạn thần kinh thực vật. Bệnh dây thần kinh vận động bán cấp có thể thấy trong u lympho.

(7) Hội chứng nhược cơ hoặc viêm da cơ có thể gặp ở bệnh nhân carcinoma (chương 18 tập I). Hội chứng nhược cơ có thể do tự miễn và lâm sàng của hội chứng nhược cơ này khác với bệnh nhược cơ.

GIẢ U NÃO (tăng áp lực nội sọ lành tính)

Các triệu chứng của giả u não gồm đau đầu, nhìn đôi và có các rối loạn thị giác khác do phù gai thị và tổn thương dây VI. Thăm khám sẽ thấy có phù gai thị và đôi khi điểm mù rộng ra, nhưng thị lực của bệnh nhân vẫn bình thường. Các xét nghiệm không thấy có tổn thương choán chỗ nội sọ nhưng trên phim chụp cắt lớp sọ não thấy não thất nhỏ hoặc bình thường. Chọc dịch não tủy sẽ thấy có biểu hiện tăng áp lực nội sọ nhưng kết quả xét nghiệm sinh hóa tế bào bình thường.

Có rất nhiều nguyên nhân gây giả u não. Huyết khối của xoang tĩnh mạch ngang, một biến chứng không do nhiễm khuẩn của viêm tai giữa hoặc viêm xương chũm mạn tính là một nguyên nhân, và huyết khối của xoang tĩnh mạch dọc cũng có bệnh cảnh lâm sàng tương tự. Chụp cộng hưởng từ tĩnh mạch giúp cho chẩn đoán. Các nguyên nhân khác bao gồm bệnh phổi mạn tính, rối loạn nội tiết như suy giáp hoặc bệnh Adison, ngộ độc vitamin A, dùng tetracyclin, dùng thuốc tránh thai đường uống.

Ngừng corticoid sau thời gian điều trị kéo dài cũng có thể là nguyên nhân. Dù sao trong rất nhiều trường hợp không tìm thấy nguyên nhân cụ thể và bệnh tự hết sau vài tháng.

Giả u não không điều trị sẽ dẫn đến teo gai thị thứ phát và gây mù vĩnh viễn. Chọc dịch não tuỷ nhiều lần để hạ thấp áp lực nội sọ bằng cách lấy bớt dịch não tủy có hiệu quả nhưng điều trị bằng dùng thuốc cũng là cần thiết. Acetazolamid (250 mg, ngày uống 3 lần) có tác dụng làm giảm sự hình thành dịch não tủy và có thể được dùng để điều trị ban đầu. Corticoid uống (ví dụ prednisolon ngày 60- 80 mg) cũng có thể là cần thiết. Đối với bệnh nhân béo phì nên giảm cân. Theo dõi điều trị bằng kiểm tra thị lực, thị trường, soi đáy mắt và áp lực của dịch não tủy.

Nếu điều trị nội khoa không làm giảm áp lực nội sọ thì phẫu thuật dẫn lưu thắt lưng màng bụng hoặc dẫn lưu khác, hoặc phẫu thuật mở bao dây thị giác để bảo tồn thị lực. Bên cạnh các biện pháp điều trị ở trên cần phải điều trị nguyên nhân của giả u não nếu có. Như vậy nếu có rối loạn nội tiết thì phải điều trị bằng hormon. Ngừng tetracyclin, thuốc tránh thai đường uống, hoặc vitamin A thì sẽ giải quyết được bệnh do các tác nhân này. Nếu do ngừng corticoid thì nên dùng lại thuốc và sau đó giảm liều dần dần.

MỘT SỐ BỆNH THẦN KINH DA

Bệnh não xơ củ

Bệnh não xơ củ có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc trong gia đình, bằng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Trong một số trường hợp gen gây bệnh nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 9. Sinh bệnh học còn chưa rõ. Biểu hiện thần kinh bằng động kinh và chậm phát triển tâm thần vận động từ nhỏ. Các bất thường trên da, u tuyến bã biểu hiện rõ từ 5 đến 10 tuổi và các trường hợp điển hình có các cục mầu đỏ trên mặt (má, nếp mũi, môi, cánh mũi và cằm), đôi khi cả ở trán và cổ. Các tổn thương da điển hình khác là u xơ dưới móng, đốm da Sagrin (hoại tử da do xơ dưới biểu bì, thường ở thành mình) và các đốm nhạt mầu hình lá. Các tổn thương kèm theo gồm tổn thương và u võng mạc, u cơ vân lành tính của tim, nang phổi, u lành tính ở các tạng, nang xương.

Bệnh tiến triển chậm và dẫn đến rối loạn tâm thần nặng hơn. Không có điều trị đặc hiệu nhưng thuốc chống co giật có thể có tác dụng trong các trường hợp động kinh.

U xơ thần kinh

Bệnh u xơ thần kinh có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc trong gia đình do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Có hai thể: typ 1 (bệnh Recklinghausen) đặc trưng bằng nhiều chấm tăng sắc tố trên da và u xơ thần kinh, typ2 là u dây thần kinh số VIII thường có các u nội sọ hoặc u trong tủy khác kèm theo. Trong trường hợp bệnh xảy ra trong gia đình, gen gây bệnh của typ 1 nằm trên nhiễm sắc thể 17, của typ 2 nằm trên nhiễm sắc thể 22.

Biểu hiện thần kinh là triệu chứng của khối u, có thể biểu hiện u xơ thần kinh nhiều chỗ và các dây tủy, dây sọ có thể bị tổn thương, đặc biệt dây VIII. Thăm khám thấy có các nốt di động ở đầu dây thần kinh bề mặt da. Trong một số trường hợp có thể thấy tăng sản của mô dưới da (u thần kinh dạng đám rối) đôi khi có bất thường xương. Các tổn thương trên da kèm theo gồm tàn nhang ở nách và các đốm đậm mầu (đốm mầu cà phê). Thoái hoá ác tính u xơ thần kinh đôi khi có thể xảy ra và dẫn đến sarcom ngoại biên. U màng não, u thần kinh đệm (đặc biệt u thần kinh đệm dây thị giác), nang ở xương, u tế bào ưa crom, vẹo cột sống và não úng thủy cũng có thể xảy ra.

Các biến dạng do bệnh gây nên có thể được điều trị bằng phẫu thuật chỉnh hình. U trong ống sống, u nội sọ và các khối u dây thần kinh ngoại biên cần được điều trị bằng phẫu thuật nếu các khối u này gây nên triệu chứng.

Hội chứng Sturge- Weber

Hội chứng Sturge- Weber là u mạch bẩm sinh ở da nửa trên của mặt thường là một bên. U mạch còn có thể ở màng não tủy và màng mạch. Bệnh ngang nhau ở hai giới và thường xảy ra lẻ tẻ. U mạch ở da mặt đôi khi lan lên đầu và cổ và gây biến dạng mặt nhẹ, đặc biệt nếu có sự quá phát của mô liên kết. Động kinh cục bộ hoặc toàn thể là biểu hiện thần kinh thường gặp và có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Bên đối diện tổn thương có thể có bán manh đồng danh, liệt nửa người, rối loạn cảm giác nửa người, tăng nhãn áp cùng bên và trí tuệ dưới mức bình thương. Chụp X quang sọ sau 2 tuổi thường thấy vết vôi hóa hình hồi não đặc biệt ở vùng đỉnh chẩm do lắng đọng chất khoáng ở u mạch nội sọ. Mục đích điều trị là khống chế cơn động kinh. Điều trị về mắt cũng cần quan tâm trong u màng mạch và tăng nhãn áp.

CÁC RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG

1. RUN LÀNH TÍNH VÔ CĂN (RUN GIA ĐÌNH)

Nguyên nhân của run lành tính vô căn chưa được biết rõ nhưng đôi khi được di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Run có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi và run tăng khi có sang chấn cảm xúc. Run thường ở 1 hoặc 2 bàn tay, đầu hoặc tay và đầu, trong khi đó chân ít khi run. Thăm khám không thấy có bất thường nào khác. Uống một lượng rượu nhỏ thường thấy run tăng trong thời gian ngắn không rõ cơ chế.

Mặc dù run ngày càng rõ và gây các trở ngại nhẹ nhưng điều trị thường là không cần thiết. Đôi khi run ảnh hưởng đến các kỹ năng thông thường và ảnh hưởng đến chữ viết lời nói, đôi khi cũng bị ảnh hưởng nếu các cơ thanh quản bị run. Trong các trường hợp trên điều trị bằng propranolol có thể có tác dụng nhưng sẽ phải điều trị kéo dài với liều hàng ngày 60- 240 mg. Điều trị ngắt quãng đôi khi có tác dụng ở những bệnh nhân run chỉ xuất hiện trong hoàn cảnh đặc biệt. Primidon có thể có tác dụng khi mà propranolol không có tác dụng nhưng bệnh nhân run vô căn thường rất nhạy cảm với propranolol. Các thuốc này được bắt đầu điều trị với liều hàng ngày 50 mg, sau đó cứ 2 tuần tăng lên 50 mg tùy theo đáp ứng trên lâm sàng, liều duy trì 125 mg ngày 3 lần thường có tác dụng. Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trên đôi khi đáp ứng với alprazolam (tối đa ngày 3 mg chia nhỏ liều).

Run gây trở ngại không đáp ứng với điều trị thuốc thì có thể điều trị bằng phẫu thuật cắt đồi thị bên đối diện. Kích thích đồi thị một bên với tần số cao là một điều trị thay thế có hiệu quả tương đương, tác dụng phụ thường là nhẹ và thoáng qua. Cắt đồi thị hai bên có tỷ lệ biến chứng cao trong khi đó kích thích đồi thị hai bên nguy cơ biến chứng thấp hơn.

2. HỘI CHỨNG PARKINSON

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm trí tuệ
- Bất cứ sự phối hợp nào của run, cứng, vận động chậm và thay đổi tư thế tiến triển.
- Tăng tiết nhờn ở da.

Nhận định chung

Hội chứng Parkinson là rối loạn vận động tương đối hay gặp ở mọi dân tộc và ngang nhau ở hai giới. Bệnh Parkinson nguyên phát (liệt rung) là hay gặp nhất, thường khởi phát ở tuổi 45- 65.

Căn nguyên

Hội chứng Parkinson hiếm khi xảy ra có tính chất gia đình. Hội chứng Parkinson sau viêm não càng hiếm gặp hơn. Tình trạng phơi nhiễm với một số chất độc (như bụi mangan, carbon disulfid) và ngộ độc CO nặng có thể gây hội chứng Parkinson. Hội chứng Parkinson điển hình xuất hiện ở những người dùng 1- methyl-4-phenyl-1,2,5,6- tetrahydropyridin (MPTP) với mục đích giải trí. Hợp chất này khi vào cơ thể bị thủy phân thành chất độc thần kinh phá hủy chọn lọc các tế bào thần kinh của hệ tiết dopamin ở liềm đen. Hội chứng Parkinson có hồi phục có thể xuất hiện ở những bệnh nhân dùng thuốc an thần kinh (xem chương 25) reserpin hoặc metoclopramid. Chỉ một số ít bệnh nhân hội chứng Parkinson nửa người có tổn thương choán chỗ.

Hội chứng Parkinson nguyên phát, thiếu hụt dopamin do thoái hoá hệ thống tiết dopamin ở nhân đỏ liềm đen dẫn tới mất cân bằng giữa dopamin và acetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh bình thường có ở thể vân. Điều trị là điều chỉnh sự mất cân bằng đó bằng cách giảm tác động của acetylcholin bằng các thuốc kháng acetylcholin hoặc dùng levodopa là một tiền chất của dopamin.

Biểu hiện lâm sàng

Run, cứng, vận động chậm và giữ nguyên dáng là các đặc điểm chính của Parkinson, các đặc điểm trên có thể phối hợp. Có thể có sa sút trí tuệ nhẹ. Run khoảng 4- 6 chu kỳ trong một giây dễ nhận ra tăng khi nghỉ và xúc động, giảm khi hoạt động. Run có thể biểuhiện ở một chi hoặc một bên người trước khi biểu hiện ở tất cả các chi hàng tháng hoặc hàng năm. Ở một số bệnh nhân không có biểu hiện run.

Cứng (tăng lực cản đối với vận động thụ động) được thể hiện bằng dáng khom lưng ở nhiều bệnh nhân, nhưng triệu chứng gây nên sự bất lực nhiều nhất của hội chứng Parkinson là vận động chậm chạp biểu hiện là các động tác chủ động chậm chạp và làm giảm các động tác tự động như vung vẩy tay khi đi lại. Nhưng cũng thật là lạ vì vận động chủ động có thể trở lại linh hoạt rất nhanh vào lúc thật cần thiết (ví dụ như bệnh nhân có thể nghiêng người để tránh các phương tiện vận tải đang lao đến).

Chẩn đoán thường rất đơn giản khi hội chứng đã đầy đủ triệu chứng. Bệnh nhân có vẻ mặt đờ đẫn, các rãnh mũi mắt rộng, nháy mắt nhiều, mặt vô cảm. Thường có tăng tiết nhờn ở mặt và đầu. Thường có giật nhẹ mí mắt, có thể có run ở miệng, môi, gõ gõ lên sống mũi (khoảng 2 lần trong 1 giây) thấy nháy mắt liên tục (dấu hiệu Myerson). Các dấu hiệu khác có thể thấy bao gồm chảy dãi có lẽ do nuốt kém; giọng nói nhẹ, thay đổi âm; run khi nghỉ và cứng có thể thấy ở một hay tất cả các chi; các vận động chủ động chậm; chữ viết nhỏ. Không có yếu cơ, thay đổi phản xạ gân xương hoặc phản xạ gan bàn chân. Bệnh nhân đứng lên và bắt đầu đi khó khăn, dáng đi với những bước nhỏ kéo lê và mất động tác vung tay phối hợp khi đi; có thể khó quay, khó dừng lại và có xu hướng ngã.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt có thể đặt ra trong các trường hợp nhẹ, đặc biệt khi không có run hoặc run ít; ví dụ khi giảm vận động nhẹ hoặc run ít ở người già. Trầm cảm với vẻ mặt vô cảm, giảm vận động chủ động có thể khó phân biệt với hội chứng Parkinson nhẹ, đặc biệt khi trầm cảm và Parkinson tồn tại; trong một số trường hợp điều trị thử bằng thuốc chống trầm cảm là cần thiết. Tiền sử gia đình có run mà không có các dấu hiệu thần kinh khác thì phải chẩn đoán phân biệt hội chứng Parkinson. Bệnh Wilson có thể được phân biệt bằng tuổi khởi phát sớm, các bất thường khác của vận động, vòng

Kayser- Fleischer; và nồng độ đồng trong mô tăng, viêm gan mạn. Bệnh Huntington với biểu hiện cứng và giảm động có thể bị nhầm với hội chứng Parkinson trừ khi có tiền sử gia đình và sa sút trí tuệ kèm theo. Trong hội chứng Stry- Drager có các đặc điểm lâm sàng của hội chứng Parkinson kết hợp với các dấu hiệu thần kinh thực vật (hạ huyết áp tư thế, giảm tiết mô hôi, rối loạn cơ tròn, liệt dương...) và nhiều dấu hiệu thần kinh (dấu hiệu bó tháp, liệt ngoại biên, dấu hiệu tiểu não). Trong liệt trên nhân tiến triển, giảm động và cứng kết hợp với các rối loạn vận nhãn trên nhân khác, liệt giả hành tủy, và loạn trương lực trục, bệnh Creutzfelt- Jakob có thể có các đặc điểm của hội chứng Parkinson kèm theo nhưng thường có sa sút trí tuệ, rung giật cơ, thất điều và các dấu hiệu bó tháp và biến đổi điện não đồ thường là đặc trưng. Trong thoái hóa hạch nền vỏ não có hội chứng Parkinson phối hợp với các dấu hiệu loạn chức năng vỏ não (ví dụ vong hành, giảm cảm giác, sa sút trí tuệ, thất ngôn).

Điều trị

A.Điều trị nội khoa

Điều trị thuốc là không cần thiết trong giai đoạn sớm, nhưng tiến triển và các biện pháp điều trị nên thảo luận với bệnh nhân.

1. Amantadin

Ở bệnh nhân nhẹ hoạt động không khó khăn thì amantadin có thể có tác dụng. Thuốc này cải thiện tất cả các triệu chứng của hội chứng Parkinson nhưng cơ chế tác dụng chưa rõ, tác dụng phụ gồm bồn chồn, lú lẫn, trầm cảm, mẩn da, phù, buồn nôn, táo bón, chán ăn, hạ huyết áp tư thế và rối loạn nhịp tim. Tuy vậy các tác dụng phụ trên ít gặp với liều phòng thông thường (100 mg, ngày 2 lần).

2. Các thuốc kháng tiết cholin

Các thuốc kháng tiết cholin có tác dụng làm giảm triệu chứng run và cứng hơn là giảm triệu chứng vận động chậm. Bắt đầu điều trị bằng liều thấp (bảng 7- 4) và tăng dần liều cho tới khi có tác dụng hoặc khi xuất hiện tác dụng phụ không thể tăng liều tiếp. Nếu điều trị không có kết quả thì giảm dần liều và sau đó điều trị bằng thuốc khác trong nhóm.

Bảng 7- 4. Một số thuốc kháng tiết cholin điều trị Parkinson [1]

Thuốc	Liều thông thường hàng ngày (mg)
Benztropin mesylat (Cogentin)	1-6
Biperiden (Akineton)	2-12
Chlophenoxamin (Phenoxen)	150-400
Cycrimin (Pagitan)	5-20
Orphenadrin (Disipal, Norflex)	150-400
Procyclidin (Kemadrin)	7,5-30
Trihexyphenidyl (Artan)	6-20

[1] Được phép trích có sửa đổi với sự cho phép của Amiinoff: Dược lý học điều trị Parkinson và các rối loạn vận động khác. Trong basis & clinical pharmacology, 6 th ed. Katzung BG (editor). Appleton & Lange, 1994.

Tác dụng phụ thường gặp gồm khô miệng, buồn nôn, táo bón, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, tiểu khó, lú lẫn, kích động, buồn nôn, u ám, giãn đồng tử, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết.

Các thuốc kháng cholinergic chống chỉ định ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc đóng, tắc ống tiêu hóa và thuốc dung nạp kém ở người già.

3. Levodopa

Khi vào cơ thể levodopa được chuyển thành dopamin, thuốc có tác dụng cải thiện tất cả các triệu chứng chính của hội chứng Parkinson kể cả vận động chậm, nhưng thuốc không làm ngừng sự tiến triển của bệnh. Tác dụng phụ sớm nhất của levodopa là buồn nôn, nôn, hạ huyết áp và rối loạn nhịp tim cũng có thể xảy ra. Rối loạn vận động, bồn chồn, lú lẫn và thay đổi cách cư xử sẽ gặp trong quá trình điều trị và càng về sau càng hay gặp hơn. Các rối loạn vận động do levodopa có thể là múa giật, múa vờn, loạn trương lực, run, Tic, và rung giật cơ. Một biến chứng muộn nữa là hiện tượng "on off", trong đó các triệu chứng của hội chứng Parkinson nặng lên đột ngột nhưng thoáng qua xảy ra không thể biết trước. Trong giai đoạn "off" sự nặng lên của triệu chứng vận động chậm được chỉ ra là có liên quan đến sự giảm thấp của nồng độ thuốc trong huyết thanh ở một số trường hợp. Trong giai đoạn "on" thường có các rối loạn vận động nhưng vận động chậm giảm đi.

Carbidopa là thuốc ức chế men phân hủy levodopa thành dopamin, carbidopa không qua hàng rào máu não. Khi levodopa được dùng phối hợp với carbidopa sẽ làm giảm sự phân hủy levodopa ở ngoài não. Điều này giúp cho việc giảm liều lượng levodopa nhưng vẫn đạt được tác dụng điều trị và làm giảm được tác dụng phụ gây buồn nôn, nôn, hạ huyết áp và nhịp tim không đều. Sự phối hợp này không ngăn ngừa được hiện tượng "on- off" và các tác dụng phụ khác (các rối loạn vận động hoặc biến chứng tâm thần) có thể tăng lên.

Sinemet là thuốc có trên thị trường chứa carbidopa và levodopa theo tỷ lệ nhất định (1: 10 hoặc 1: 4) được sử dụng rộng rãi. Thuốc được bắt đầu điều trị với liều thấp- ví dụ: 1 viên sinemet 25/100 (25 mg carbidopa và 100 mg levodopa) ngày 3 lần, và tăng liều dần tùy theo đáp ứng trên lâm sàng. Sinemet CR là dạng phóng thích chậm (chứa 25 hoặc 50mg carbidopa và 100 hoặc 200 mg levodopa). Dạng thuốc này đôi khi giúp cho đáp ứng lâm sàng ổn định và giảm số lần uống trong ngày. Đáp ứng lâm sàng cũng ổn định hơn khi ăn chế độ ăn protein tối thiểu và lượng protein này nên ăn vào bữa cuối cùng trong ngày.

Tác dụng phụ gây rối loạn vận động và rối loạn hành vi của levodopa liên quan đến liều lượng thuốc nhưng sự giảm liều có thể làm giảm tác dụng điều trị.

Levodopa chống chỉ định ở bệnh nhân rối loạn tâm thần, glocom góc đóng. Không được uống phối hợp với thuốc ức chế monoamin oxidase A hoặc không được uống levodopa trong vòng 2 tuần kể từ khi dừng monoamin oxidase A, vì nguy cơ gây tăng huyết áp, thận trọng khi dùng levodopa ở bệnh nhân nghi ngờ có u hắc tố hoặc loét dạ dày.

4. Các thuốc đồng vận dopamin

Các thuốc đồng vận dopamin tác dụng trực tiếp lên các receptor dopamin làm giảm nguy cơ tác dụng không ổn định và động tác bất thường khi điều trị levodopa kéo dài. Các thuốc này trước kia được sử dụng ở các bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị levodopa và các bệnh nhân có hiện tượng "on- off". Hiện nay thuốc được sử dụng trước khi dùng levodopa hoặc trong khi đang dùng sinemet 25/100 liều thấp (carbidopa 25 g và levodopa 100 mg), ngày 3 lần, mỗi lần 1 viên, khi bắt đầu điều trị; giữ nguyên liều sinemet, tăng dần liều của thuốc đồng vận. Hai thuốc đồng vận được sử dụng rộng rãi là bromocriptin và pergolid, đây là dẫn chất ergot có tác dụng ngang nhau. Liều ban đầu của bromocriptin là 1,25 mg ngày 2 lần, liều này được tăng lên khoảng 2,5 mg sau 2 tuần cho tới khi có tác dụng điều trị hoặc khi có tác dụng phụ. Liều duy trì hàng ngày từ 10- 30 mg. Pergolid được bắt đầu điều

trị như bromocriptin với liều thấp (ngày 0,05 mg) và tăng liều dần tùy thuộc vào đáp ứng và sự dung nạp thuốc.

Tác dụng phụ gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, hạ huyết áp tư thế, co mạch đầu chi, rối loạn nhịp tim, rối loạn vận động và rối loạn tâm thần, đau đầu, sung huyết mũi, đau đỏ đầu chi, và thâm nhiễm phổi.

Pergolid và bromocriptin chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc nhồi máu cơ tim mới và không nên dùng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc loét dạ dày do nguy cơ chảy máu dạ dày.

Pramipexol và ropinirol là 2 thuốc đồng vận dopamin mới gần đây đã được sử dụng ở Mỹ. Thuốc có tác dụng chọn lọc hơn, ít tác dụng phụ hơn và có thể có tác dụng kéo dài hơn và hiệu quả điều trị tốt hơn các dẫn xuất của ergot cũ. Thuốc có tác dụng cả ở giai đoạn sớm và cả ở giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson. Thuốc được dùng với liều tăng dần. Pramipexol được bắt đầu dùng với liều 0,125 mg ngày 3 lần và gấp đôi liều sau 1 tuần và lại gấp đôi liều lần nữa sau tuần tiếp theo; và sau đó cứ 1 tuần liều hàng ngày được tăng lên khoảng 0,75 mg tùy theo sự đáp ứng và dung nạp thuốc. Đa số các bệnh cần liều từ 0,5- 1,5 mg ngày 3 lần. Ropirinol được bắt đầu điều trị với liều 0,25 mg, ngày ba lần, và sau đó hàng tuần tăng tổng liều thêm 0,75 mg trong 4 tuần sau đó là 1,5 mg. Đa số bệnh nhân cần liều từ 2- 8 mg để đạt tác dụng điều trị. Tác dụng phụ gồm mệt mỏi, ngủ gà, buồn nôn, phù ngoại biên, rối loạn vận động, lú lẫn, và hạ huyết áp tư thế.

5. Selegillin

Là thuốc ức chế men monoamin oxidase B đôi khi được sử dụng phối hợp với levodopa trong điều trị Parkinson. Bằng sự ức chế chuyển hóa dopamin, selegilin cải thiện hiện tượng tác dụng không ổn định hoặc kém tác dụng của levodopa. Nhìn chung hiệu quả điều trị của thuốc còn kém. Thuốc được dùng với liều chuẩn 5 mg vào bữa ăn sáng và 5 mg vào bữa ăn trưa. Thuốc có thể làm tăng tác dụng phụ của levodopa. Các các lý do để tin rằng selegilin hạn chế sự tiến triển của Parkinson. Tuy nhiên các nghiên cứu chưa chứng minh được kết luận trên nhưng điều này vẫn là điều đáng quan tâm ở bệnh nhân trẻ và bệnh nhân bị bệnh nhẹ.

6. Clozapin

Các triệu chứng lú lẫn và tâm thần có thể do dùng thuốc, thường đáp ứng với clozapin, một dẫn chất của dibenzodiazepin gây một số tác dụng phụ ngoại tháp, không làm mất tác dụng của các thuốc dopamin. Với liều thấp thuốc làm giảm rối loạn vận động do dùng thuốc.

B. Các biện pháp điều trị chung

Vật lý liệu pháp hoặc liệu pháp ngôn ngữ có tác dụng ở nhiều bệnh nhân, chất lượng cuộc sống có thể được cải thiện bằng cách cung cấp các trợ giúp đơn giản như lan can hoặc tay vịn đặt ở vị trí thuận lợi trong nhà, bộ đồ ăn cán to, thảm cao su không trượt và các dụng cụ khuyếch đại lời nói.

C. Phương pháp phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ đồi thị hoặc cắt bỏ nhân đậu có thể có tác dụng ở các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa hoặc có các tác dụng phụ do thuốc điều trị Parkinson, đặc biệt ở bệnh nhân không có bằng chứng bệnh mạch máu lan tỏa hoặc giảm nhận thức, phẫu thuật nên tiến hành ở một bên vì bệnh có thể tăng lên rất nhiều sau phẫu thuật hai bên. Phẫu thuật cấy tủy thượng thận hoặc mô liềm đen bào thai vào nhân đuôi gần đây cho thấy có tác dụng ở một số bệnh nhân, nhưng các nghiên cứu khác không đủ dẫn chứng cho khẳng định trên hoặc chỉ có một số tác dụng nhất định và phương pháp này đang còn được đánh giá.

D. Kích thích não

Kích thích đồi thị với tần số cao có tác dụng giảm triệu chứng run khi nghỉ của bệnh Parkinson, và nghiên cứu điều tra trên một số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy kích thích kéo dài các nhân vùng dưới đồi hoặc nhân bèo nhạt giữa 2 bên có thể làm giảm tất cả các triệu chứng chính của bệnh. Kích thích não bằng điện có tác dụng đẩy lùi tiến triển của bệnh và não tổn thương rất ít hoặc không tổn thương và lợi ích của phương pháp này đang được khám phá ở một số trung tâm.

3. BỆNH HUNTINGTON

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát và tiến triển từ từ của múa giật và sa sút trí tuệ
- Có tiền sử gia đình
- Gen gây bệnh nằm ở nhiễm sắc thể số 4.

Nhận định chung

Bệnh Huntington được đặc trưng bằng múa giật và sa sút trí tuệ. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, và bệnh gặp ở khắp thế giới, mọi chủng tộc, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 5 cho 100.000 người, gen gây bệnh nằm ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 4. Ở vị trí 4p 16.3 có sự lặp lại của mã bộ ba nucleotid CAG.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh thường khởi phát ở tuổi 30- 50. Bệnh tiến triển tăng dần và thường tử vong sau 15- 20 năm. Triệu chứng đầu tiên có thể là vận động bất thường hoặc thay đổi trí tuệ, nhưng cuối cùng thì cả hai triệu chứng đều xuất hiện. Thay đổi tâm thần sớm nhất thường là hành vi, biểu hiện bằng kích động, ủ rũ, hành vi chống đối xã hội hoặc rối loạn tâm thần, nhưng cuối cùng là tình trạng sa sút trí tuệ. Rối loạn vận động ban đầu và có thể chỉ là sự bồn chồn không yên sau cùng là vận động dạng múa giật và rối loạn trương lực tư thế. Cứng và bất động đôi khi xảy ra cùng với sa sút trí tuệ, đặc biệt là ở các trường hợp bệnh khởi phát từ trẻ. Chụp cắt lớp sọ não thấy có hình ảnh teo não và teo nhân đuôi. Chụp cộng hưởng từ và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) thấy giảm nồng độ glucose ở nhân đuôi.

Múa giật xảy ra ở bệnh nhân không có tiền sử gia đình về múa vờn múa giật thì có lẽ không phải là bệnh Huntington ít ra cho tới khi các nguyên nhân khác được loại trừ trên lâm sàng và bằng xét nghiệm. Ở bệnh nhân trẻ, múa giật Sydenham xảy ra sau nhiễm liên cầu nhóm A. Nếu bệnh nhân chỉ có biểu hiện sa sút trí tuệ tiến triển thì không phải phân biệt Huntington với các nguyên nhân sa sút trí tuệ khác trừ khi có tiền sử gia đình hoặc có rối loạn vận động xuất hiện.

Điều trị

Không có điều trị đặc hiệu cho bệnh Huntington, tiến triển của bệnh là không thể ngăn chặn được và điều trị chỉ là điều trị triệu chứng. Các thay đổi sinh hóa gợi ý sự giảm hoạt động tương đối của các neuron chứa gammaaminobutyric acid (GABA) và acetylcholin hoặc tăng hoạt động tương đối của các neuron hệ dopaminergic. Điều trị bằng các thuốc chẹn receptor dopamin như phenothiazin hoặc haloperidol có thể giảm các rối loạn vận động và rối loạn hành vi. Điều trị bằng haloperidol được bắt đầu với liều 1mg, ngày 1 hoặc 2 lần, sau đó tăng liều sau 3 hoặc 4 ngày tùy theo đáp ứng. Tetrabenazin là thuốc làm giảm các monoamin ở trung ương được dùng rộng rãi ở Châu Âu nhưng ít dùng ở Mỹ. Reserpin là thuốc tác dụng tương tự tetrabenazin; liều dùng hàng ngày tăng dần đến 2- 5 mg tùy theo đáp ứng. Các rối loạn hành vi có thể đáp ứng với clozapin. Nỗ lực bù sự thiếu tương đối của GABA bằng kích thích hoạt động của GABA ở trung ương hoặc bù sự giảm hoạt động tương đối của hệ tiết cholin bằng cách dùng cholin chlorid là

không có tác dụng. Nồng độ somatostatin (một peptid thần kinh) cao ở một số vùng trong não ở bệnh nhân Huntington đã được phát hiện gần đây và đáp ứng điều trị với cysteamin (ức chế chọn lọc somatostatin ở não) đang được nghiên cứu.

Con đẻ của bệnh nhân Huntington nên được kiểm tra di truyền; kiểm tra di truyền cho phép phát hiện bệnh trước khi xuất hiện triệu chứng và chẩn đoán xác định bệnh.

4. XOẮN VẶN TRƯƠNG LỰC TỰ PHÁT

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Các tư thế và vận động loạn trương lực
- Tiền sử đẻ và phát triển bình thường, không có dấu hiệu thần kinh nào khác.
- Các xét nghiệm (gồm cả chụp cắt lớp vi tính) không phát hiện ra nguyên nhân loạn trương lực.

Nhận định chung

Xoắn vặn trương lực tự phát có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc có tính chất di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể giới tính X. Trong di truyền trội gen gây bệnh nằm ở vị trí 99q34 (được đặt tên là DYT1); trong kiểu di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, gen gây bệnh nằm ở nhánh dài; còn trong kiểu di truyền lặn vị trí gen gây bệnh chưa biết. Các triệu chứng có thể xuất hiện từ nhỏ hoặc muộn hơn và tồn tại suốt đời.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh được đặc trưng bởi sự xuất hiện các cử động và tư thế bất thường ở bệnh nhân có tiền sử sinh đẻ và phát triển bình thường, không liên quan gì đến tiền sử bệnh tật cũ, và không có dấu hiệu thần kinh nào khác. Các xét nghiệm (bao gồm cả chụp cắt lớp sọ) không tìm thấy nguyên nhân của vận động bất thường. Các cử động loạn trương lực của đầu và cổ có thể là vẹo cổ, co thắt mí, mặt nhăn, hoặc khó há miệng ngậm miệng. Các chi cũng có thể có cử động bất thường nhưng có tư thế đặc trưng. Tuổi khởi phát của bệnh ảnh hưởng đến cả biểu hiện lâm sàng và cả tiên lượng. Nếu bệnh khởi phát từ nhỏ thì thường có tiền sử gia đình và triệu chứng thường là xuất hiện ở

chân và có thể tiến triển tới tàn tật do rối loạn trương lực toàn thân. Ngược lại, nếu bệnh khởi phát muộn thì thường không có tiền sử gia đình và các triệu chứng đầu tiên thường ở tay ít khi xảy ra tàn tật mặc dù rối loạn trương lực cơ toàn thân cuối cùng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Nếu tính chung tất cả thì khoảng 1/3 số bệnh nhân trở thành tàn tật phải nằm trên giường trong khi đó 1/3 số bệnh nhân khác chỉ bị ảnh hưởng nhẹ.

Trước khi chẩn đoán xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát cần thiết phải loại trừ các nguyên nhân khác gây rối loạn trương lực. Ví dụ như ngạt chu sinh, chấn thương khi sinh và vàng da nhân não là các nguyên nhân thường gặp gây rối loạn trương lực nhưng các vận động bất thường thường xuất hiện trước 5 tuổi và biểu hiện phát triển bất thường xuất hiện sớm và tiền sử động kinh là thường có. Thêm vào đó thăm khám sẽ thấy chậm phát triển tâm thần hoặc các dấu hiệu bó tháp bên cạnh rối loạn vận động. Loạn trương lực tư thế cũng có thể gặp trong bệnh Wilson, bệnh Huntington hoặc hội chứng Parkinson; cũng như di chứng của bệnh viêm não ngủ lịm hoặc dùng thuốc an thần kinh và trong một số rối loạn khác. Trong các trường hợp này chẩn đoán dựa vào tiền sử và các biểu hiện lâm sàng kèm theo.

Điều trị

Xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát thường đáp ứng kém với thuốc điều trị levodopa, diazepam, baclofen, carbamazepin, amantadin hoặc thuốc kháng tiết cholin (liều cao) đôi khi có tác dụng; nếu không, điều trị thử bằng phenothizin hoặc haloperidol có thể có tác dụng. Liều lượng của thuốc tùy theo mỗi cá nhân, tùy thuộc vào đáp ứng và sự dung nạp thuốc. Thuốc haloperidol, phenothiazin ở liều điều trị thường gây ra các triệu chứng của Parkinson. Phẫu thuật định vị cắt đồi thị có thể có tác dụng ở bệnh nhân loạn trương lực ưu thế một bên đặc biệt khi loạn trương lực ở các chi.

5. LOẠN TRƯƠNG LỰC XOẮN VẶN KHU TRÚ

Một số biểu hiện của loạn trương lực trong loạn trương lực xoắn vặn nguyên phát cũng có thể xảy ra như một hiện tượng riêng rẽ. Chúng được coi như là loạn trương lực khu trú mà hoặc là xảy ra như là dạng không điển hình của xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát ở những bệnh nhân không có tiền sử gia đình hoặc là biểu hiện khu trú của dạng khởi phát muộn không có tiền sử gia đình. Thuốc điều trị nhìn chung không cho kết quả mong muốn. Điều trị thử bằng các thuốc sử dụng trong điều trị xoắn vặn

trương lực nguyên phát là nên làm và dù sao cũng có một số bệnh nhân có một vài đáp ứng. Bên cạnh đó với những loạn trương lực khu trú như co thắt mí mắt hoặc vẹo cổ, tiêm độc tố botulinum A tại chỗ vào cơ co có thể có kết quả trong vài tuần hoặc vài tháng và có thể tiêm nhắc lại khi cần.

Cả co thắt mí mắt và loạn trương lực miệng - xương hàm dưới có thể xảy ra như là một loạn trương lực khu trú riêng biệt. Co thắt mi mắt được đặc trưng bằng khó nhắm mí mắt. Loạn trương lực miệng - xương hàm dưới biểu hiện bằng sự co thụ động của các cơ quanh miệng gây ra sự há miệng hoặc ngậm miệng thụ động, lưỡi thè ra hoặc thụt vào và co cơ bám da cổ.

Vẹo cổ do co cơ thường xảy ra ở độ tuổi từ 25- 50 tuổi, đặc trưng bằng xu hướng sái cổ về một phía. Vẹo cổ lúc đầu xuất hiện từng lúc, về sau cổ bị giữ yên ở một bên. Giảm bệnh tự phát có thể ở năm đầu tiên hoặc lâu hơn. Mặt khác rối loạn này thường kéo dài suốt đời. Cắt chọn lọc các dây thần kinh tủy phụ và các rễ của dây tủy cổ ở vị trí cao đôi khi có tác dụng nếu điều trị nội khoa thất bại. Tiêm độc tố botulinum A tại chỗ có tác dụng ở đa số các trường hợp.

Co cứng khi viết được đặc trưng bằng loạn trương lực tư thế của tay khi bàn tay được sử dụng để viết và đôi khi để làm các việc khác như chơi piano, sử dụng tua vít hoặc sử dụng dao nĩa ăn. Điều trị bằng thuốc thường không có kết quả, và tốt nhất là bệnh nhân nên tập sử dụng tay kia để làm các việc đòi hỏi sự khéo léo. Tiêm độc tố botulium A có tác dụng ở một số trường hợp.

6. GIẬT RUNG CƠ

Giật cơ đôi khi có thể xảy ra ở tất cả mọi người, đặc biệt là khi đi vào giấc ngủ. Giật cơ toàn thân hoặc nhiều ổ thường gặp ở bệnh nhân động kinh nguyên phát và đặc biệt nổi bật ở các trường hợp rối loạn di truyền đặc trưng bằng động kinh và suy giảm trí tuệ tiến triển, như bệnh rối loạn dự trữ lipid. Nó cũng là một đặc điểm của các bệnh thoái hóa hiếm gặp, đáng chú ý là hội chứng Ramsay Hunt, và cũng thường có trong bệnh viêm não xơ hóa bán cấp và bệnh Creutzfeldt - Jakob. Giật cơ toàn thể cũng có thể xảy ra trong bệnh não tăng urê huyết và các bệnh não chuyển hóa khác, do dùng levodopa, xảy ra trong cai rượu hoặc cai thuốc, hoặc sau tổn thương não do thiếu oxy. Giật cơ theo tiết đoạn là biểu hiện hiếm gặp của tổn thương tủy khu trú. Nó cũng có thể là biểu hiện lâm sàng của động kinh cục bộ liên tục, đây là kịch phát động kinh ổ từ vỏ não cảm giác vận động bán cầu bên đối diện, đôi khi do nguyên nhân tổn thương cấu trúc. Điện não đồ thường có

tác dụng sàng lọc động kinh, chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ có thể phát hiện nguyên nhân tổn thương.

Giật cơ có thể đáp ứng với một số thuốc chống động kinh, đặc biệt là acid valproic hoặc một số thuốc nhóm benzodiazepin, đặc biệt là clonazepam (bảng 7- 2). Piracetam (liều tới 16.8 g ngày) cũng có thể có tác dụng. Giật cơ sau tổn thương não do thiếu oxy thường đáp ứng với oxitriptan (5-hydroxytryptophan), thuốc được dùng với liều tăng dần, tới liều 1- 1,5 mg hàng ngày. Ở bệnh nhân giật cơ theo tiết đoạn, tổn thương khu trú cần phải được phát hiện và điều trị thích hợp.

7. BỆNH WILSON

Trong rối loạn chuyển hóa này tư thế và cử động bất thường xảy ra kèm hoặc không kèm các dấu hiệu bất thường của gan. Xem ở chương 3 .

8. CÁC VẬN ĐỘNG BẤT THƯỜNG DO THUỐC

Phenothiazin và butyrophenon có thể gây ra hàng loạt các động tác bất thường như hội chứng Parkinson, nằm ngồi không yên (ví dụ bồn chồn vận động), loạn trương lực cấp, múa giật, và loạn vận động muộn. Các biến chứng này được nói đến ở chương 8. Múa giật có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng levodopa, bromocriptin, lithium, amphetamin hoặc uống thuốc tránh thai, và múa giật sẽ hết khi ngừng thuốc. Tương tự, rối loạn trương lực có thể xuất hiện do dùng levodopa, bromocriptin, lithium, metoclopramid hoặc carbamazepin; và hội chứng Parkinson có thể do reserpin, tetrabenazin, metoclopramid. Run tư thế có thể xảy ra với rất nhiều thuốc như epinerphrin, isoproterenol, theophylin, caffein, lithium, hormon tuyến giáp, thuốc chống trầm cảm ba vòng và valproic acid.

9. HỘI CHỨNG GILLES DE LA TOURETTE

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Máy giật đa dạng (tic hay cố tật) vận động và tiếng nói
- Các triệu chứng xuất hiện trước 21 tuổi
- Các cố tật xảy ra thường xuyên ít nhất trong 1 năm
- Các cố tật rất thay đổi về số lượng, tần số và tiến triển theo thời gian.

Biểu hiện lâm sàng

Cố tật vận động là triệu chứng đầu tiên gặp trong 80% các trường hợp và đa số là ở mặt, 20% còn lại triệu chứng đầu tiên là cố tật lời nói; tất cả các bệnh nhân này cuối cùng đều có cố tật vận động và lời nói phối hợp. Các cố tật này đầu tiên thấy từ nhỏ khoảng từ 2 đến 15 tuổi. Cố tật vận động đặc biệt hay xảy ra ở mặt, đầu và vai (như là khịt mũi, liếm mép, cau mày, nhún vai, gật đầu). Các cố tật tiếng nói thường gặp là tiếng khìn khịt, tiếng sủa, kêu xì xì, hắng giọng, ho khúng, đôi khi cũng là từ tục tĩu (nói tục), đôi khi là nhắc lại lời (nhắc lại từ của người khác), lặp lại động tác (bắt chước động tác của người khác), và lắp lời. Có khi các cố tật tự làm đau mình như cắn móng tay, nhổ tóc, hoặc cắn môi, lưỡi. Các cố tật này thường là mạn tính, nhưng có thể bị gián đoạn. Hành vi ám ảnh cưỡng chế thường có và có thể có tính chất bệnh lý hơn là các cố tật.

Thăm khám không thấy bất thường nào khác ngoài các cố tật. Bên cạnh đó có thể có rối loạn hành vi, rối loạn tâm thần do xấu hổ về mặt xã hội và thẩm mỹ. Điện não đồ có thể có bất thường nhẹ, không đặc hiệu, không liên quan đến chẩn đoán.

Bệnh thường được chẩn đoán muộn sau nhiều năm khi cố tật biểu hiện như rối loạn tâm thần hoặc rối loạn vận động. Như vậy bệnh nhân thường trải qua những điều trị không cần thiết trước khi được chẩn đoán. Cần phải chẩn đoán phân biệt với các vận động bất thường khác giống cố tật không có dấu hiệu thần kinh ở trẻ nhỏ. Bệnh Wilson có thể tương tự hội chứng Gilles de la Tourette cần phải chẩn đoán phân biệt.

Điều trị

Điều trị là điều trị triệu chứng và có thể cần phải kéo dài vô hạn định. Haloperidol là thuốc thường được chọn. Bắt đầu điều trị bằng liều thấp (0,25 mg), sau đó tăng dần liều (khoảng 0,25 mg cứ 4- 5 ngày) cho tới khi có hiệu quả tối đa với tác dụng phụ ít nhất hoặc khi có tác dụng phụ không thể tăng liều nữa. Tổng liều hàng ngày từ 2- 8 mg nhưng liều cao hơn đôi khi là cần thiết. Điều trị bằng clonazepam (liều lượng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp) hoặc clonidin (liều 2- 5 μg/kg/ngày) có thể có tác dụng và nên xem xét để bắt đầu điều trị bằng một trong các thuốc này để tránh tác dụng phụ gây các triệu chứng ngoại tháp do điều trị haloperidol kéo dài. Phenothiazin như là fluphenazin (2- 15 mg/ngày) cũng được sử dụng nhưng ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị với haloperidol cũng không đáp ứng với thuốc này.

Pimozid là thuốc uống chẹn dopamin tương tự haloperidol có thể có tác dụng ở những bệnh nhân không dung nạp và không có đáp ứng với haloperidol. Bắt đầu điều trị với liều 1 mg/ngày và cứ 10 ngày tăng 1- 2 mg. Liều trung bình từ 7- 16 mg/ngày.

Điều trị bằng risperidon, thuốc chẹn kênh calci, tetrabenazen, clomipramid cũng có kết quả

SA SÚT TRÍ TUỆ

Sa sút trí tuệ là phức hợp triệu chứng rối loạn chức năng trí tuệ toàn bộ và tiến triển, gây ra vấn đề lớn cho y tế, xã hội và kinh tế do người già tăng trong dân số. Bệnh được nói ở chương 3, tập I và chỉ có một vấn đề cần nhấn mạnh ở đây là cần phải phát hiện sớm các sa sút trí tuệ mà nguyên nhân của nó có thể điều trị được và sa sút trí tuệ có thể hồi phục như là trong não úng thủy áp lực bình thường, khối choán chỗ nội sọ, bệnh mạch máu, suy giáp thiếu thiamin hoặc vitamin B12, bệnh Wilson, suy gan hoặc suy thận, giang mai, thần kinh, viêm màng não mạn tính.

XƠ CỨNG RẢI RÁC TỪNG ĐÁM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng thần kinh xuất hiện thành từng đợt
- Bệnh thường khởi phát trước 55 tuổi
- Triệu chứng lâm sàng không thể giải thích được bằng tổn thương ở một vị trí
- Nhiều ổ tổn thương được nhìn rõ nhất trên phim cộng hưởng từ.

Nhận định chung

Xơ cứng rải rác từng đám có lẽ do cơ chế tự miễn, gặp tỷ lệ cao ở người trẻ tuổi. Các nghiên cứu dịch tễ học chỉ ra rằng xơ cứng rải rác từng đám gặp nhiều ở các nước Đông Âu. Không có quần thể dân cư nào ở vĩ độ giữa 40° Bắc đến 40° Nam có nguy cơ cao đối với bệnh. Các yếu tố gen, chế độ ăn, khí hậu không gây nên sự khác nhau trên. Dù sao đi nữa cũng có những nghi ngờ về gen gây bệnh dựa trên các nghiên cứu ở những người sinh đôi, các trường hợp mắc bệnh trong gia đình, và nhóm kháng nguyên HLA đặc hiệu

(HLA- DR2). Bệnh học, các ổ tổn thương mất myelin thường ở cạnh não thất với phản ứng của tế bào thần kinh đệm ở chất trắng của não, tủy và dây thị.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện đầu tiên thường gặp là yếu, tê bì, đau nhói hoặc khó chịu ở một chi liệt; cứng chi dưới; viêm thần kinh hậu nhãn cầu; nhìn đôi; mất thăng bằng hoặc rối loạn cơ tròn như tiểu tiện không kìm được hoặc đái khó. Các triệu chứng thường hết sau vài ngày hoặc vài tuần mặc dù thăm khám thường phát hiện một ít các triệu chứng còn lại.

Ở hầu hết các bệnh nhân thường có khoảng thời gian hàng tháng hoặc hàng năm sau đợt xuất hiện triệu chứng đầu tiên trước khi xuất hiện các triệu chứng mới hoặc các triệu chứng cũ xuất hiện trở lại. Cuối cùng sự tái phát và các triệu chứng không hết hoàn toàn làm tăng tàn tật lên như liệt, co cứng, thất điều ở chi, giảm thị lực, và rối loạn tiểu tiện. Thăm khám lâm sàng ở giai đoạn này thường thấy teo gai thị, rung giật nhãn cầu, nói khó, và các dấu hiệu của bó tháp, cảm giác, tiểu não hoặc ở các chi.

Hiếm gặp hơn là các triệu chứng tiến triển tăng dần từ khi khởi phát và dẫn tới tàn tật vào giai đoạn tương đối sớm. Không thể chẩn đoán xác định được bệnh trừ khi bệnh cảnh lâm sàng chỉ ra tổn thương nhiều phần của hệ thần kinh trung ương vào các thời gian khác nhau.

Một số yếu tố (ví dụ nhiễm khuẩn, chấn thương) có thể là yếu tố thuận lợi cho bệnh tái phát. Bệnh cũng thường tái phát sau đẻ 2- 3 tháng có lẽ do tăng nhu cầu năng lượng và sang chấn sau đẻ.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ não hoặc tủy cổ rất có ích trong việc xác định các ổ tổn thương. Chụp cắt lớp vi tính ít giá trị hơn.

Ở những bệnh nhân mà chỉ có biểu hiện bệnh lý ở tủy và không có các bằng chứng lâm sàng xét nghiệm của bệnh ở các phần khác, chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ có thể là cần thiết để loại trừ các tổn thương bẩm sinh hay mắc phải có thể điều trị được bằng phẫu thuật. Vùng lỗ chẩm đốt đội cần phải được xem xét để loại trừ bệnh Arnold-Chiari là bệnh trong đó một phần tiểunão và phần thấp của thân não chui vào ống sống của vùng cổ gây ra các triệu chứng tháp và tiểu não lẫn lộn ở các chi.

C. Các xét nghiệm khác

Chẩn đoán xác định bệnh không thể chỉ dựa vào xét nghiệm. Nếu có các bằng chứng lâm sàng chỉ là tổn thương ở một phần của hệ thần kinh trung ương thì chẩn đoán xơ cứng rải rác là không chính xác trừ khi có bằng chứng tổn thương ở các phần khác mà không có biểu hiện lâm sàng. Điện thế kích thích thị giác, thính giác, cảm giác hoặc hỗn hợp của dây thần kinh ngoại biên được sử dụng để phát hiện các tổn thương đường thị giác, thính giác thân não và đường cảm giác mà không có biểu hiện trên lâm sàng. Các rối loạn khác cũng có thể được đặc trưng bằng các ổ bất thường trên điện sinh lý.

Có thể có tăng nhẹ tế bào lympho hoặc tăng nhẹ nồng độ protein trong dịch não tủy, đặc biệt là ngay sau đợt cấp. Tăng IgG trong dịch não tủy và chỉ có vệt IgG trên điện di thấy ở nhiều bệnh nhân. Biểu hiện vệt IgG trên điện di như trên là không đặc hiệu, thấy ở các bệnh viêm nhiễm, bệnh mạch máu, khối u của hệ thần kinh.

Điều trị

Ít nhất là cũng có sự hồi phục một phần của các triệu chứng ở đợt cấp, nhưng một đợt tái phát khác có thể xảy ra không biết trước và như vậy không có ý nghĩa trong sự ngăn ngừa tiến triển của bệnh. Kết quả cuối cùng là sẽ có một số tàn tật nhưng cũng có khoảng một nửa số bệnh nhân không có tàn tật nặng trong 10 năm sau khi bệnh khởi phát. Sự hồi phục của đợt tái phát cấp có thể được thúc đẩy nhanh bằng corticosteroid nhưng mức độ hồi phục không thay đổi. Liều cao (ví dụ prednisolon 60- 80 mg) có thể được dùng hàng ngày, trong vòng 1 tuần, sau đó giảm dần trong 2 hoặc 3 tuần. Methylprednisolon 1 g truyền tĩnh mạch trong 3 ngày thường được dùng trước khi điều trị theo phác đồ trên. Điều trị steroid kéo dài không ngăn chặn được cơn tái phát. Ở bệnh nhân có cơn tái phát- thoái lui, điều trị bằng beta interferon hoặc tiêm dưới da hàng ngày bằng copolymer 1 làm giảm được các triệu chứng nặng. Một vài nghiên cứu gần đây đã cho rằng dùng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh ngăn chặn được sự tiến triển của bệnh. Bằng chứng về hiệu quả chưa rõ, dù sao cần phải có các thử nghiệm lâm sàng. Có rất ít bằng chứng về thay huyết tương làm tăng ức chế miễn dịch trong bệnh xơ cứng rải rác và vai trò của phương pháp này trong các thể lâm sàng khác của bệnh chưa rõ. Điều trị tình trạng co cứng (xem dưới) và rối loạn bàng quang do thần kinh có thể là cần thiết trong các trường hợp bệnh tiến triển. Tránh gắng sức và bệnh nhân cần nghỉ ngơi trong giai đoạn cấp.

THIẾU VITAMIN E

Thiếu vitamin E có thể gây ra một số rối loạn tương tự thất điều Friedreich (xem ở dưới). Có thoái hóa tủy tiểu não, đặc biệt là ở cột sau của tủy gây thất điều ở chi, mất cảm giác, mất phản xạ gân xương, nói lắp, và trong một số trường hợp có thoái hóa sắc tố võng mạc. Thiếu vitamin E có thể xảy ra như là hậu quả của kém hấp thu hoặc bệnh di truyền. Điều trị bằng alpha- tocopheryl acetat (như Aquasol E viên hoặc giọt) như đã nói ở chương 12.

CO CỨNG CƠ

Thuật ngữ co cứng thường được dùng để chỉ liệt trung ương nhưng chính xác hơn là sự tăng kháng lực với các vận động thụ động và thường có các dấu hiệu của tổn thương bó tháp. Co cứng cơ thường là biến chứng của đột quỵ, chấn thương não hoặc tủy, bệnh não chu sinh, và xơ cứng rải rác từng đám. Lý liệu pháp với chương trình kéo căng thích hợp là quan trọng trong thời gian phục hồi chức năng sau tổn thương neuron vận động trung ương và điều trị tiếp theo ở bệnh nhân; mục đích là ngăn chặn sự co rút của cơ và khớp, có lẽ là điều chỉnh sự co cứng.

Điều trị thuốc cũng quan trọng nhưng điều trị cũng có thể làm tăng triệu chứng liệt vận động vì sự tăng trương lực cơ duỗi có tác dụng hỗ trợ cho chi liệt ở các bệnh nhân. Dantrolence làm yếu cơ co cứng do ảnh hưởng đến vai trò của calci. Tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân có chức năng hô hấp kém hoặc bệnh cơ tim nặng. Liều điều trị khởi đầu là 25 mg ngày 1 lần, sau đó cứ 3 ngày tăng liều lên 25 mg tùy theo sự dung nạp thuốc, tối đa là 100 mg ngày 4 lần. Tác dụng phụ là ỉa chảy, buồn nôn, yếu chi, rối loạn chức năng gan (có thể gây tử vong, đặc biệt ở phụ nữ trên 35 tuổi), u ám, chóng mặt, và ảo giác.

Baclofen là thuốc có tác dụng điều trị các co cứng có nguồn gốc tủy và đau do co cứng cơ gấp (hoặc cơ duỗi). Liều tối đa 80 mg/ngày; liều bắt đầu điều trị là 5 mg hoặc 10 mg, ngày 2 lần. Các tác dụng phụ gồm rối loạn dạ dày ruột, mệt nhọc, mệt mỏi, an thần, bồn chồn, lú lẫn, và ảo giác. Diazepam có thể cải thiện tình trạng co cứng do tác dụng lên neuron trung gian ở tủy và có lẽ tác dụng lên cả các trung tâm trên tủy, nhưng liều điều trị thường dung nạp kém và khác nhau ở từng cá nhân. Tizanidin, thuốc đồng vận α_2

tiết adrenalin cũng có hiệu quả như các thuốc ở trên, nhưng có lẽ dung nạp tốt hơn. Liều hàng ngày tăng dần, thường là tới 8 mg, ngày 3 lần. Tác dụng phụ là an thần, mệt mỏi, hạ huyết áp, và khô miệng.

Phong bế điểm vận động bằng tiêm vào trong bao phenol vào cơ được sử dụng để làm giảm co cứng chọn lọc ở một vài cơ quan quan trọng và có thể phục hồi chức năng ở bệnh nhân bệnh tủy một phần. Tiêm độc tố botulinum vào trong cơ có thể có tác dụng. Tiêm vào trong bao phenol hoặc cồn tuyệt đối có thể có tác dụng ở các trường hợp nặng nhưng tác dụng chọn lọc lớn hơn có thể đạt được nếu phong bế rễ hoặc dây thần kinh ngoại biên. Phương pháp này không được tiến hành cho tới khi hội chứng co cứng cơ biểu hiện đầy đủ, ví dụ sau khoảng 1 năm hoặc hơn, và chỉ khi điều trị thuốc kéo dài không có tác dụng hoặc bệnh nhân có nguy cơ đáng kể.

Một số loại phẫu thuật, ví dụ như cắt gân khép hoặc gân gót, có thể có tác dụng. Phẫu thuật cắt dây thần kinh cũng có thể làm cho bệnh nhân cử động dễ hơn. Ví dụ cắt dây bịt có tác dụng ở bệnh nhân có cơ khép gây ảnh hưởng đi vệ sinh và dáng đi. Phẫu thuật cắt rễ sau của dây thần kinh tủy sống làm giảm co cứng cơ nhưng tác dụng này có thể ngắn, trong khi đó cắt rễ trước có thể làm yếu vĩnh viễn cơ mà nó chi phối.

Co cứng cơ có thể nặng hơn do loét tì đè, nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm khuẩn khác và các kích thích nhận cảm đau.

BỆNH TỦY Ở BỆNH NHÂN AIDS

Ở những bệnh nhân AIDS có thể có bệnh tủy không bào bán cấp hoặc mạn gây liệt hai chân hoặc liệt tứ chi, rối loạn cơ tròn và rối loạn cảm giác. Điều trị phối hợp các thuốc để ức chế nguyên nhân nhiễm khuẩn hệ thống. Viêm tủy hoặc viêm rễ tủy cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân AIDS do nhiễm virus cơ hội. Khi u lympho ở ngoài màng cứng gây ra bệnh tủy do chèn ép, đau và ấn cột sống đau là thường thấy và chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ phát hiện tổn thương. Điều trị bằng corticosteroid, tia xạ và hóa chất. Viêm màng não u lympho ở bệnh nhân AIDS có các đặc điểm như đã mô tả ở trên.

BỆNH TỦY DO VIRUS GÂY BỆNH BẠCH CẦU LYMPHO T Ở NGƯỜI

Virus gây bệnh bạch cầu lympho T ở người (Human T cell leukemia virus-1- HTLV-1) là retrovirus gây bệnh ở người, lây qua sữa mẹ, hoạt động tình dục, truyền máu, và qua kim tiêm. Hầu hết các bệnh nhân không có triệu chứng nhưng sau giai đoạn tiềm tàng (có thể là vài năm) sẽ xuất hiện bệnh tủy ở một số trường hợp. Chụp cộng hưởng từ, điện sinh lý, và xét nghiệm dịch não tủy tương tự như xơ cứng rải rác từng đám, nhưng kháng thể HTLV-1 có ở trong huyết thanh và dịch não tủy. Không có điều trị đặc hiệu.

THOÁI HÓA TỦY BÁN CẤP PHỐI HỢP

Thoái hóa tủy bán cấp phối hợp có thể xảy ra do thiếu vitamin B_{12} cũng như là trong thiếu máu ác tính. Bệnh được đặc trưng bằng bệnh tủy với biểu hiện nổi bật là các dấu hiệu tháp và cột sau của tủy đôi khi kết hợp với bệnh nhiều dây thần kinh, thay đổi tâm thần hoặc bệnh dây thần kinh thị giác. Thiếu máu hồng cầu lớn cũng có thể xảy ra nhưng không song song với các rối loạn thần kinh, thiếu máu hồng cầu lớn sẽ mất đi nếu bổ sung acid folic. Bệnh được điều trị bằng vitamin B_{12}. Thiếu máu ác tính được điều trị theo phác đồ100mgcyanocobalamin tiêm bắp hàng ngày, trong 1 tuần sau đó, mỗi tuần 1 mũi, trong 1 tháng và sau đó mỗi tháng tiêm 1 lần trong suốt đời.

BỆNH NÃO WERNICKE

Bệnh não Wernicke được đặc trưng bằng lú lẫn, thất điều, rung giật nhãn cầu dẫn đến liệt mắt (liệt cơ thẳng ngoài, liệt phối hợp liếc ngang); bệnh thần kinh ngoại biên cũng có thể có. Bệnh do thiếu thiamin và ở Mỹ bệnh thường xảy ra ở những người nghiện rượu. Bệnh cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân AIDS. Trong các trường hợp nghi ngờ, truyền tĩnh mạch thiamin (50 mg) sau đó tiêm bắp hàng ngày cho tới khi chế độ ăn đầy đủ. Truyền tĩnh mạch glucose trước khi dùng thiamin làm xuất hiện hội chứng và các triệu chứng nặng lên. Chẩn đoán xác định bệnh bằng đáp ứng với điều trị, điều trị không được chậm trễ trong khi các xét nghiệm được tiến hành.

TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ

Bệnh nhân trong trạng thái sững sờ là không đáp ứng trừ khi có các kích

thích mạnh nhiều lần, trong khi đó bệnh nhân hôn mê là bệnh nhân không thể đánh thức được và không thể đáp ứng với các sự kiện bên ngoài hoặc nhu cầu bên trong mặc dù có thể còn vận động phản xạ và tư thế phản xạ.

Hôn mê là một biến chứng của các bệnh của hệ thần kinh trung ương, như động kinh, hạ nhiệt độ, rối loạn chuyển hóa, hoặc tổn thương cấu trúc gây rối loạn chức năng của hai bán cầu đại não hoặc rối loạn hệ thống lưới thân não. Tổn thương choán chỗ ở một bán cầu não có thể gây hôn mê do ép vào thân não.

Các phương pháp đánh giá và cấp cứu

Việc chẩn đoán ở bệnh nhân hôn mê cần phải tiến hành đồng thời với điều trị. Điều trị hỗ trợ hô hấp và huyết áp được đặt lên hàng đầu; ở bệnh nhân hạ thân nhiệt tất cả các dấu hiệu sống có thể không có, ở những bệnh nhân này cần phải được ủ ấm trước khi đánh giá tiên lượng.

Bệnh nhân có thể được đặt nằm nghiêng với cổ thẳng, bỏ răng giả và hút dịch dạ dày; nếu cần thiết, đặt nội khí quản đường miệng để duy trì đường thở. Lấy máu để xét nghiệm đường, điện giải, khí máu, chức năng gan thận, độc chất. Truyền tĩnh mạch dextrose 50% (25g), naloxon (0,4- 1,2 mg) và thiamin (50 mg).

Sau đó khai thác các chi tiết sâu hơn từ tiền sử của bệnh nhân, các hoàn cảnh xung quanh lúc khởi phát hôn mê, và thời gian tiến triển của các triệu chứng sau cùng. Hôn mê đột ngột gợi ý đến chảy máu dưới nhện, đột quỵ thân não, chảy máu não; trong khi đó hôn mê khởi phát chậm là tiến triển xảy ra trong các tổn thương cấu trúc khác và tổn thương choán chỗ. Nguyên nhân chuyển hóa thì trước khi hôn mê thường có tình trạng ngộ độc hoặc mê sảng kích động. Thăm khám cần chú ý đến đáp ứng với kích thích đau, đồng tử và phản xạ đồng tử với ánh sáng, vị trí của mắt và đáp ứng cử động của mắt khi quay đầu thụ động và với kích thích nước lạnh, và kiểu thở.

A. Đáp ứng với kích thích đau

Co chi chủ động khi kích thích đau nói lên đường cảm giác đi và đường vận động đến chi bị kích thích vẫn còn nguyên chức năng. Mất đáp ứng một bên mặc dù kích thích cả hai bên có thể nói lên tổn thương thân não, tổn thương do bó tháp hai bên, hoặc không đáp ứng tâm thần. Đáp ứng không phù hợp có thể có. Tư thế mất vỏ có thể xảy ra với tổn thương bao trong và cuống não, tư thế mất não xảy ra trong rối loạn chức năng hoặc tổn thương hủy hoại não

giữa và cầu não, và tư thế mất não ở tay kèm chân mềm nhẽo gặp ở bệnh nhân tổn thương thân não rộng xuống tới cầu não ngang mức chỗ dây V.

B. Thăm khám mắt

1. Đồng tử

Tổn thương vùng dưới đồi gây nên hội chứng Horner ở một bên, trong khi đó tổn thương não trung gian hai bên hoặc tổn thương phá hủy cầu não thì đồng tử co nhỏ nhưng còn phản xạ ánh sáng. Giãn đồng tử một bên, mất phản xạ ánh sáng hoặc phản xạ ánh sáng kém gặp khi dây III bị chèn ép như trong thoát vị móc hồi hải mã. Đồng tử hai bên nhỏ hơn bình thường, còn phản xạ ánh sáng gặp trong các bệnh não rối loạn chuyển hóa; đồng tử có thể giãn và mất phản xạ ánh sáng gặp trong quá liều atropin, scopolamin hoặc glutethimin và đồng tử co nhỏ (nhưng còn phản xạ ánh sáng) gặp trong quá liều opiat. Đồng tử giãn trong vài giờ sau ngừng hô hấp tuần hoàn là dấu hiệu tiên lượng nặng.

2. Các cử động của mắt

Hai mắt lệch về một phía gợi ý đến tổn thương bán cầu cùng bên hoặc tổn thương cầu não bên đối diện. Tổn thương não giữa gây hai mắt lệch xuống dưới. Hai mắt lệch ra ngoài ở bệnh nhân hôn mê nói lên tổn thương cấu trúc ở thân não trừ khi có lác trước đấy.

Đáp ứng vận nhãn đối với quay đầu thụ động và kích thích nhiệt liên quan với nhau và cung cấp thông tin bổ sung. Đáp ứng của mắt khi xoay đầu nhanh từ phía này sang phía kia hoặc khi gấp cổ và ưỡn cổ nhanh ở người có ý thức bình thường với mắt mở thì không gây ra hiện tượng lệch mắt về phía đối diện (phản xạ mắt của đầu búp bê). Trừ khi nhìn cố định chủ ý của bệnh nhân hoặc bệnh lý thùy trán hai bên. Ở bệnh nhân hôn mê nông do ức chế vỏ não sẽ có phản xạ mắt búp bê. Ở bệnh nhân tổn thương thân não, phản xạ mắt não bị mất hoặc rối loạn tùy theo vị trí tổn thương.

Phản xạ mắt tiền đình được đánh giá bằng kích thích nhiệt bằng cách dùng nước đá. Ở người bình thường rung giật nhãn cầu sẽ xuất hiện sau 2-3 phút, với pha chậm về phía tai bị kích thích. Ở bệnh nhân hôn mê không bị tổn thương thân não, rung giật nhãn cầu bị mất pha nhanh như vậy mắt sẽ lệch về phía tai bị kích thích trong 2- 3 phút trước khi trở về vị trí ban đầu. Ở bệnh nhân hôn mê do rối loạn chuyển hóa, phản xạ mắt não và phản xạ mắt tiền đình vẫn còn, ít nhất là ở giai đoạn đầu.

C. Kiểu thở

Các bệnh lý gây hôn mê có thể gây rối loạn hô hấp. Thở Cheyne- Stokes có thể xảy ra trong bệnh lý của hai bên bán cầu, bệnh lý của não trung gian hoặc trong rối loạn chuyển hóa. Tăng thông khí do thần kinh trung ương gặp trong tổn thương mái thân não; thở vào dài (ngừng thở ở cuối thì hít vào) gợi ý đến tổn thương ở cầu não; thở mất điều hòa (mất hoàn toàn cơ chế điều hòa với các nhịp thở sâu và nông xen kẽ) gặp trong tổn thương cầu não thấp và hành tủy.

1. TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ DO TỔN THƯƠNG CẤU TRÚC

Các tổn thương choán chỗ trên lều có xu hướng tác động đến chức năng não theo thứ tự. Đầu tiên là các dấu hiệu rối loạn chức năng của một bán cầu não như liệt nửa người. Khi hôn mê tiến triển và hôn mê sâu, chức năng não bị rối loạn tăng dần gây nên sự tiến triển của các dấu hiệu thần kinh có thể đoán trước gợi ý tổn thương hủy hoại tiến triển.

Như vậy, khi một tổn thương trên lều bắt đầu gây tổn thương não trung gian, bệnh nhân trở nên u ám và sau đó là sững sờ và cuối cùng là hôn mê. Có thể có nhịp thở Cheyne-Stockes; đồng tử co nhỏ nhưng còn phản xạ ánh sáng; có phản xạ mắt búp bê khi quay đầu từ bên này sang bên kia. Một số trường hợp phản xạ mắt nhìn lên khi cúi, ngửa đầu nhanh bị rối loạn; mắt nhìn về phía tiền đình bơm nước lạnh. Và lúc đầu còn phản xạ với kích thích đau về sau thì chỉ có tư thế mất vỏ. Khi bệnh nhân tiếp tục tiến triển thì não giữa bị tổn thương. Rối loạn chức năng vận động tiến triển từ tư thế mất vỏ sang tư thế mất não hai bên khi kích thích đau; nhịp thở Cheyne- Stockes dần dần được thay thế bằng tăng thông khí do thần kinh trung ương; đồng tử kích thước trung bình nhưng mất phản xạ ánh sáng, phản xạ mắt não và phản xạ mắt tiền đình bị rối loạn hoặc mất. Khi cầu não và sau đó là hành tủy bị tổn thương thì đồng tử vẫn mất phản xạ ánh sáng; phản xạ mắt tiền đình không có; thở nhanh nông; và kích thích đau chỉ có thể gây phản xạ gấp ở chân. Cuối cùng, nhịp thở mất điều hòa và ngừng thở, đồng tử sau đó thường giãn rất rộng. Ngược lại, tổn thương dưới lều (như ở thân não) có thể gây rối loạn ý thức sớm đôi khi đột ngột mà không có quá trình tiến triển của các dấu hiệu thần kinh. Các tổn thương chèn ép của thân não, đặc biệt chảy máu tiểu não, trên lâm sàng không thể phân biệt được với các tổn

thương trong nhu mô của thân não. Khi nghi ngờ có tổn thương cấu trúc bằng các dấu hiệu định khu gợi ý, thì trong các trường hợp này nên tiến hành chụp cắt lớp sọ não trước khi chọc dịch não tủy hoặc thay thế cho chọc dịch não tủy để tránh nguy cơ thoát vị não. Điều trị tùy theo nguyên nhân tổn thương và tùy từng rối loạn cụ thể.

2. TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ DO RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Bệnh nhân hôn mê do nguyên nhân chuyển hóa nhìn chung các dấu hiệu rất lẻ tẻ, lan tỏa, và các triệu chứng thần kinh đối xứng không thể giải thích được bằng mất chức năng ở bất cứ tầng nào hoặc theo kiểu kế tiếp ở não, mặc dù các dấu hiệu khu trú hoặc ở một bên có thể xảy ra trong hạ đường huyết. Hơn nữa, phản xạ của đồng tử thường là vẫn còn, trong khi đó các chức năng khác của thân não thường bị tổn thương nặng nề. Bệnh nhân hôn mê do viêm màng não, viêm não hoặc chảy máu dưới nhện cũng biểu hiện rất ít các dấu hiệu thần kinh khu trú và dấu hiệu kích thích màng não rất kín đáo ở bệnh nhân hôn mê. Xét nghiệm dịch não tủy ở những bệnh nhân này là yếu tố cơ bản để chẩn đoán xác định.

Bệnh nhân hôn mê do nhồi máu não và thiếu oxy não nếu mất phản xạ đồng tử với ánh sáng ở lần khám đầu tiên thì đây là dấu hiệu chỉ ra rằng bệnh nhân có rất ít cơ hội tỉnh lại; ngược lại bệnh nhân còn phản xạ đồng tử với ánh sáng, có cử động mắt tự phát (nhãn cầu lang thang, lệch mắt) và đáp ứng duỗi, gấp hoặc co rút lại với kích thích đau ở giai đoạn sớm nói lên tiên lượng tương đối tốt.

Điều trị bệnh não do chuyển hóa là điều trị nguyên nhân và được nêu lên ở các chương khác nhau. Nếu nguyên nhân của hôn mê không rõ thì tất cả các thuốc trừ thuốc thiết yếu có thể phải ngừng nếu các thuốc này ảnh hưởng đến trạng thái tâm thần.

3. CHẾT NÃO

Định nghĩa chết não còn đang tranh cãi, và tiêu chuẩn chẩn đoán được nhiều tổ chức chuyên nghiệp khác nhau đưa ra. Để xác định chết não, thì ở bệnh nhân hôn mê không thể phục hồi phải mất tất cả các phản xạ thân não gồm đồng tử, giác mạc, mắt - tiền đình, mắt - não, miệng - họng, và phản xạ hô hấp, và tình trạng này phải kéo dài trong ít nhất 6 giờ.

Vận động phản xạ tủy không loại trừ chẩn đoán chết não nhưng biểu hiện cơn động kinh hoặc tư thế mất não hoặc mất vỏ không phù hợp với chết não. Đánh giá ngừng thở (có hoặc không có hoạt động hô hấp tự phát ở $PaCO_2$ ít nhất là 60 mmHg) giúp cho việc quyết định liệu bệnh nhân còn khả năng hoạt động hô hấp hay không.

Hôn mê có thể hồi phục gây giả chết não có thể thấy trong hạ thân nhiệt (nhiệt độ cơ thể < 32°C) và khi dùng quá liều thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, và cần phải loại trừ các tình trạng này. Có một số xét nghiệm có thể giúp cho chẩn đoán chết não nhưng không đặc hiệu. Điện não thể hiện là đường đẳng điện rất có giá trị trong khẳng định chẩn đoán chết não, theo khuyến cáo của Hiệp hội điện não Mỹ. Xác định không có tuần hoàn não bằng chụp mạch não có tiêm tĩnh mạch chất đồng vị phóng xạ hoặc tiêm thuốc cản quang khi chụp 4 mạch não.

4. TRẠNG THÁI TỒN TẠI THỰC VẬT

Bệnh nhân bị tổn thương bán cầu não hai bên nặng có thể có một vài dấu hiệu cải thiện hơn từ tình trạng hôn mê ban đầu, như vậy sau một khoảng thời gian bệnh nhân có vẻ như là tỉnh hơn nhưng lại nằm bất động và không có bằng chứng hoạt động của ý thức hoặc tâm thần cao hơn. Trạng thái tồn tại thực vật này được ám chỉ đến trong nhiều tình trạng như là làm bất động, chứng mất ý trí, hoặc hôn mê chập chờn. Hầu hết bệnh nhân ở trạng thái thực vật sẽ tử vong trong vài tháng hoặc vài năm nhưng có một số bệnh nhân ý thức hồi phục được một phần và một số rất ít bệnh nhân ý thức hồi phục đủ để giao tiếp hoặc thậm chí sống tự lập.

5. HỘI CHỨNG GIAM HÃM

Tổn thương phá hủy cấu trúc cấp (như là nhồi máu, chảy máu, mất myelin, viêm não) liên quan đến phần bụng cầu não có thể dẫn đến không nói, liệt nhẹ tứ chi nhưng bệnh nhân vẫn có thể chớp mắt, nhìn hữu ý theo hướng lên trên xuống dưới và còn phản xạ ánh sáng của đồng tử. Một bệnh nhân như thế có thể lẫn với hôn mê. Thầy thuốc cần phải nhận ra rằng những bệnh nhân với hội chứng giam hãm thức tỉnh hoàn toàn với các yếu tố xung quanh. Tiên lượng của hội chứng này rất khác nhau, nhưng có một số trường hợp bệnh nhân tỉnh trở lại và một số có cuộc sống tự lập mặc dù hội chứng giam hãm kéo dài 2 hoặc 3 năm.

CHẤN THƯƠNG ĐẦU

Chấn thương là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong ở người trẻ, và chấn thương đầu chiếm một nửa trong số các chấn thương gây tử vong. Tiên lượng sau chấn thương đầu phụ thuộc vào vị trí và mức độ tổn thương não. Tình trạng ý thức giúp cho tiên lượng vì mất ý thức trên một hoặc hai phút nói lên tiên lượng nặng nề hơn các dấu hiệu khác. Tương tự, mức độ suy sụp và mất trí nhớ sau chấn thương chỉ ra một chấn thương nặng và có tiên lượng xấu. Không có vỡ xương sọ cũng không loại trừ khả năng chấn thương nặng của đầu. Khi thăm khám cần phải đánh giá mức độ ý thức và phạm vi của rối loạn thân não.

Chú ý: bệnh nhân mất ý thức trên 2 phút sau chấn thương đầu cần phải đưa vào viện để theo dõi, những bệnh nhân có dấu hiệu khu trú, ngủ lịm, hoặc vỡ xương sọ cũng phải đưa vào viện theo dõi. Nếu không đưa vào viện những người có trách nhiệm trong gia đình cần được hướng dẫn một cách cẩn thận về sự cần thiết và cách kiểm tra người bệnh thường xuyên (hàng giờ) và hỗ trợ y tế nếu cần.

Chụp sọ thường và chụp cắt lớp sọ có thể thấy vỡ xương. Do chấn thương đốt sống có thể xảy ra trong chấn thương đầu nên cần chụp đốt sống cổ (đặc biệt tư thế nghiêng) ở bệnh nhân hôn mê, và ở bệnh nhân đau dữ dội vùng cổ hoặc có các dấu hiệu thần kinh có thể do ép tủy. Chụp cắt lớp sọ não có vai trò quan trọng trong chẩn đoán chảy máu não và có thể thấy phù não và di lệch đường giữa.

Chấn thương sọ não

Chấn thương sọ não và biện pháp điều trị được tóm tắt ở bảng 7- 5. Tăng áp lực nội sọ có thể do tắc nghẽn thông khí, vị trí bất thường của cổ, động kinh, hạ natri máu, hoặc phù não, một khối máu tụ nội sọ cần phẫu thuật lấy máu tụ cũng có thể gây tăng áp lực nội sọ. Các phương pháp khác để làm giảm áp lực nội sọ gồm tăng thông khí, truyền mannitol, tiêm furosemid tĩnh mạch; corticosteroid không có tác dụng trong trường hợp này.

Rách da đầu và vỡ xương sọ

Rách da đầu và lún sọ hoặc lún do vỡ xương sọ cần điều trị ngoại khoa thích hợp. Vỡ xương sọ đơn thuần không cần điều trị đặc hiệu. Dấu hiệu lâm sàng của vỡ nền sọ gồm tím quanh hốc mắt (dấu hiệu đeo kính râm), chảy máu ở ống tai ngoài (dấu hiệu Battle), và chảy dịch não tủy (được xác định bằng nồng độ glucose) ở tai hoặc mũi. Liệt các dây thần kinh sọ, đặc biệt là dây I, II, III, IV, V, VII và dây VIII. Có thể tổn thương một hay nhiều dây.

Nếu rò dịch não tủy thì điều trị bảo tồn bằng nâng cao đầu, hạn chế dịch vào cơ thể, và dùng acetazolamid (250 mg ngày 4 lần) thường có tác dụng; nếu vẫn tiếp tục rò sau vài ngày thì có thể dẫn lưu dịch não tủy ở thắt lưng. Dùng kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn, dựa vào cấy và kháng sinh đồ, chỉ có một số ít các trường hợp là cần phải khâu màng cứng bị rách do rò dịch kéo dài hoặc viêm màng não tái phát.

Bảng 7-5. Các di chứng của não trong chấn thương sọ

Di chứng	Đặc điểm lâm sàng	Bệnh học
Chấn động não	Mất ý thức thoáng qua với nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngừng hô hấp trong vài giây, không nhớ trong và sau chấn thương. Thường có dấu hiệu thần kinh thoáng qua.	Có vết thâm tím ở bên chấn thương (chấn thương trực tiếp) hoặc bên đối diện (chấn thương gián tiếp)
Đụng giập não	Mất ý thức lâu hơn chấn động não. Có thể dẫn tới tử vong hoặc di chứng thần kinh nặng nề	Đụng giập não, phù não, chảy máu não và hoại tử não. Có thể chảy máu dưới nhện.
Chảy máu ngoài đường cứng cấp	Đau đầu, lú lẫn, ngủ gà, động kinh và các dấu hiệu khu trú xuất hiện sau vài giờ và dẫn tới hôn mê, suy hô hấp và tử vong trừ khi được điều trị bằng phẫu thuật lấy máu tụ	Xé rách động mạch màng não, tĩnh mạch, các xoang gây tụ máu nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.
Chảy máu dưới màng cứng cấp	Tương tự chảy máu ngoài màng cứng nhưng thời gian từ khi chấn thương đến khi xuất hiện triệu chứng lâu hơn. Điều trị bằng phẫu thuật lấy máu tụ	Máu tụ do đứt các tĩnh mạch từ vỏ não tới xoang dọc hoặc từ não bị giập, khối máu tụ nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.
Chảy máu não	Nhìn chung là xuất hiện ngay sau khi chấn thương. Đặc điểm lâm sàng tương tự chảy máu não do tăng huyết áp. Phẫu thuật lấy máu tụ đôi khi có hiệu quả.	Khối máu tụ nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.

Các biến chứng muộn của chấn thương đầu

Mối liên quan của chảy máu mạn tính dưới màng cứng với chấn thương đầu thường là không rõ. Ở rất nhiều người già không có tiền sử chấn thương, nhưng ở các trường hợp khác một chấn thương đầu thường là không nặng lắm xảy ra trước khi có các triệu chứng của tụ máu mạn tính dưới màng

cứng vài tuần. Biểu hiện lâm sàng thường là thay đổi ý thức như là chậm chạp, ngủ gà, đau đầu, lú lẫn, rối loạn trí nhớ, thay đổi nhân cách, hoặc thậm chí là sa sút trí tuệ. Dấu hiệu thần kinh khu trú như liệt nửa người, hoặc rối loạn cảm giác nửa người cũng có thể có nhưng ít gặp hơn. Chụp cắt lớp sọ có ý nghĩa quan trọng cho việc phát hiện máu tụ. Điều trị bằng mổ lấy máu tụ để ngăn ngừa chèn ép não và thoát vị não. Não úng thủy áp lực bình thường có thể xảy ra sau chấn thương đầu cũng như chảy máu dưới nhện, hoặc viêm não màng não.

Các biến chứng muộn khác của chấn thương đầu gồm động kinh sau chấn thương và đau đầu sau chấn thương.

CHẤN THƯƠNG TỦY

Tổn thương tủy có thể do sái cổ, chấn thương nặng thường do gẫy đốt sống, trật đốt sống gây ép tủy hoặc làm gập góc tủy vùng cột sống cổ, cột sống lưng thấp và vùng cột sống thắt lưng cao. Hạ huyết áp sau chấn thương cũng có thể gây nhồi máu tủy.

Tổn thương cắt ngang tủy gây liệt mềm và mất cảm giác bên dưới mức tổn thương. Mất phản xạ gân xương và bí tiểu tiện, đại tiện. Phản xạ gân xương có trở lại sau vài ngày hoặc vài tuần gây liệt cứng tứ chi hoặc hai chi dưới với tăng phản xạ gân xương và có phản xạ duỗi bàn chân, nhưng cũng có thể liệt mềm (liệt ngoại biên) tùy theo đoạn tủy nào bị tổn thương. Chức năng của bàng quang và ruột cũng có thể hồi phục một phần cho phép bệnh nhân có thể đi tiểu và đại tiện được từng lúc. Khi liệt co cứng tăng, tư thế co cứng hoặc duỗi cứng của chân trở nên khó chịu, đặc biệt khi bệnh nhân bị loét hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu. Liệt hai chi dưới duỗi cứng hoặc co cứng có thể là hậu quả cuối cùng. Chấn thương với mức độ nhẹ hơn, bệnh nhân có thể đi lại được nhưng yếu nhẹ chi, rối loạn cảm giác ở ngọn chi, có thể rối loạn cơ tròn, hay gặp là tiểu không kìm được và tiểu ngắt quãng. Đặc biệt hơn tổn thương tủy một bên gây liệt vận động kèm rối loạn cảm giác âm thoa cùng bên, bên đối diện mất cảm giác đau nóng lạnh ở dưới mức tổn thương (hội chứng Brown- Séquard). Hội chứng tủy trung ương có thể có liệt ngoại biên, mất cảm giác đau, nóng, lạnh, còn duy trì chức năng của cột tủy sau. Tổn thương theo vùng chi phối của rễ có thể thấy ở ngang mức tổn thương hoặc nếu tổn thương vùng đuôi ngựa có thể thấy rối loạn chức năng của các rễ thắt lưng cùng.

Điều trị chấn thương tủy bao gồm bất động và nếu có chèn ép tủy thì phẫu thuật cung đốt sống giải phóng chèn ép và sau đó kết hợp xương làm kín cung đốt sống. Điều trị sớm bằng corticosteroid liều cao (ví dụ methylprednisolon, 30 mg/kg truyền tĩnh mạch nhanh, sau đó tiếp tục với liều 5,4 mg/kg/giờ, trong 23 giờ) cho thấy có tác dụng phục hồi các chức năng thần kinh nếu điều trị sớm trong vòng 8 giờ sau chấn thương. Điều trị bằng G_M1 gangliosid trong 3- 4 tuần đang được nghiên cứu và cho thấy có tác dụng. Chỉnh lại vị trí giải phẫu của tủy bằng kéo và một số phương pháp chỉnh hình khác cũng là quan trọng.

Chăm sóc các di chứng thần kinh như liệt hai chi dưới, liệt tứ chi, và chăm sóc da, bàng quang, ruột.

RỖNG TỦY

Sự phá hủy cấu trúc hoặc thoái hóa chất xám và chất trắng cạnh kênh nội tủy của tủy có dẫn đến sự tạo thành hốc và tập trung dịch trong tủy sống. Cơ chế bệnh sinh chính xác chưa rõ nhưng nhiều trường hợp liên quan với dị dạng Arnold- Chiari, trong đó có sự di chuyển của hạch nhân tiểu não, hành tủy và não thất IV vào ống sống, đôi khi phối hợp với thoát vị màng tủy- tủy sống. Trong các trường hợp này có thể chỉ biểu hiện giãn kênh nội tủy phối hợp với hốc tủy sống. Các trường hợp khác nguyên nhân tạo hốc tủy không được rõ ràng.

Bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng gồm teo cơ từng đoạn, mất phản xạ và mất cảm giác đau, nóng lạnh phân bố theo kiểu áo choàng do sự phá hủy các sợi bắt chéo phía trước kênh nội tủy. Thường có gù vẹo cột sống vùng ngực. Trong tiến triển, đường dẫn truyền vận động và cảm giác hay bị tổn thương do đó xuất hiện thiếu sót tháp và cảm giác ở chi dưới. Sự lan rộng lên của hốc (rỗng hành tủy) gây nên rối loạn chức năng của thân não vùng thấp dẫn đến liệt hành tủy, rung giật nhãn cầu và giảm cảm giác ở một hoặc hai bên mặt.

Rỗng tủy, hốc tủy cũng có thể liên quan với u nội tủy hoặc sau chấn thương tủy nặng và hốc tủy này không thông với kênh nội tủy.

Những bệnh nhân dị dạng Arnold- Chiari thường thấy bất thường về xương trên phim X quang sọ và cột sống cổ. Phim chụp cắt lớp vi tính thấy sự di lệch phần cuối của não thất IV. Cộng hưởng từ hoặc chụp tủy cản quang có thể xác định được dị dạng. Sự phình ra khu trú của tủy thấy trên phim chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ ở những bệnh nhân có hốc tủy liên quan đến tiền sử chấn thương hoặc ung thư nội tủy.

Điều trị dị dạng Arnold- Chiari phối hợp với rỗng tủy bằng phẫu thuật mở sọ vùng dưới chẩm và cắt bỏ lá đốt sống cổ trên với mục đích giải phóng sự chèn ép của dị dạng ở lỗ chẩm. Nên dẫn lưu hốc tủy và trong trường hợp cần thiết có thể tạo chỗ thoát ra cho não thất IV. Trong trường hợp liên quan với u nội tủy thì điều trị bằng phẫu thuật nhưng có thể điều trị bằng tia xạ nếu không lấy hết khối u. Rỗng tủy sau chấn thương cũng điều trị bằng phẫu thuật nếu các thiếu sót thần kinh tăng lên hoặc đau không chịu được.

CÁC BỆNH NEURON VẬN ĐỘNG

Nhóm bệnh lý này đặc trưng bằng sự yếu của các cơ được chi phối mà không có sự thay đổi cảm giác. Các rối loạn gặp ở trẻ em như bệnh Werdnig-Hoffman và hội chứng Kugelberg Welander sẽ không được đề cập ở đây.

Bệnh lý neuron vận động ở người lớn thường bắt đầu ở lứa tuổi từ 30- 60. Có sự thoái hóa của các tế bào sừng trước tủy sống, nhân vận động của các dây thần kinh sọ thấp, đường dẫn truyền vỏ não tủy sống và vỏ não hành tủy. Bệnh thường xảy ra đơn lẻ nhưng cũng có trường hợp có tính chất gia đình.

Phân loại

Có 5 loại khác nhau dựa vào đặc điểm lâm sàng.

A. Liệt hành tủy tiến triển

Tổn thương hành tủy nổi bật do các quá trình bệnh tác động đầu tiên vào các nhân vận động của các dây thần kinh sọ.

B. Liệt giả hành tủy

Các dấu hiệu tổn thương hành tủy nổi bật nhưng do tổn thương bó vỏ não hành tủy hai bên và như vậy gây rối loạn chức năng của neuron vận động trung ương.

C. Teo cơ tiến triển do tủy

Được đặc trưng bằng tổn thương neuron vận động ngoại biên ở chi do thoái hóa tế bào sừng trước của tủy.

D. Xơ cứng cột bên nguyên phát

Chỉ tổn thương nguyên neuron vận động trung ương ở chi.

E. Xơ cứng cột bên teo cơ

Tổn thương hỗn hợp neuron vận động trung ương và ngoại biên ở chi. Rối loạn này đôi khi có trong sa sút trí tuệ và hội chứng Parkinson.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khó nhai, nuốt, ho, thở và nói khó xảy ra trong tổn thương hành tủy. Trong liệt hành tủy tiến triển, lưỡi gà sa xuống, giảm phản xạ nôn, ứ đọng nước bọt ở họng, ho, lưỡi yếu có nhiều nếp nhăn. Trong liệt giả hành tủy, lưỡi nhỏ và co làm cho không thể đưa nhanh lưỡi sang hai bên. Chi bị ảnh hưởng đặc trưng bằng các rối loạn vận động (yếu, cứng, cơ nhẽo, co cơ cục bộ) phản ánh rối loạn neuron vận động trung ương hoặc ngoại biên. Không có rối loạn cảm giác khách quan mặc dù bệnh nhân có thể có cảm giác kiến bò. Cơ tròn nhìn chung không rối loạn.

Bệnh tiến triển và thường tử vong trong vòng 3- 5 năm; chết thường do viêm phổi. Bệnh nhân có tổn thương hành tủy thường có tiên lượng rất xấu.

B. Xét nghiệm

Điện cơ có thể chỉ ra các thay đổi gián đoạn từng phần mạn tính của dây thần kinh, với hoạt động bất thường tự phát khi cơ ở trạng thái nghỉ và giảm số lượng các đơn vị hoạt động khi có vận động hữu ý. Ở bệnh nhân nghi ngờ teo cơ do tủy hoặc xơ cứng cột bên teo cơ không nên chẩn đoán xác định khi không tìm thấy các thay đổi như trên ở ít nhất ba ngọn chi. Tốc độ dẫn truyền vận động thường là bình thường nhưng có thể giảm nhẹ, và dẫn truyền cảm giác cũng bình thường. Sinh thiết cơ nhẽo thấy có sự đứt đoạn của dây thần kinh trên kiểm tra mô học. Nồng độ creatinin kinase có thể tăng nhẹ nhưng không bao giờ tăng cao như ở một số bệnh cơ loạn dưỡng. Dịch não tủy bình thường.

Một dạng xơ cứng cột bên teo cơ gia đình do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường liên quan đến đột biến ở gen lưỡng đột biến đồng- kẽm superoxydase ở cánh tay dài của nhiễm sắc thể 21. Bệnh hành tủy liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X do có sự lặp lại của mã bộ ba ở gen tổng hợp receptor androgen và có tiên lượng lành tính hơn so với các dạng bệnh lý neuron vận động khác. Gần đây có các báo cáo về teo cơ do tủy ở trẻ vị thành niên do thiếu hụt hexosaminidase với các bất thường trên sinh thiết trực tràng và giảm hexosaminidase A ở huyết thanh và bạch cầu. Các hội chứng thuần túy vận động tương tự bệnh neuron vận động cũng có thể xảy ra trong bệnh gamma đơn dòng hoặc các bệnh thần kinh vận động đa ổ với tắc nghẽn dẫn truyền. Bệnh thần kinh vận động cũng có thể gặp trong bệnh Hodgkin và tiên lượng tương đối lành tính.

Điều trị

Riluzol thuốc làm giảm sự giải phóng glutamat tiền synap có thể làm chậm quá trình tiến triển của bệnh xơ cứng cột bên teo cơ. Có điều trị không đặc hiệu khác trừ ở bệnh nhân bệnh gamma điều trị thay huyết tương và thuốc ức chế miễn dịch có thể có tác dụng. Các thử nghiệm điều trị với các yếu tố dinh dưỡng thần kinh làm chậm quá trình tiến triển của bệnh đang trong quá trình nghiên cứu. Điều trị triệu chứng và các điều trị hỗ trợ gồm dùng các thuốc kháng cholinergic (như trihexyphenidyl, amitryptylin, hoặc atropin) nếu chảy nước dãi, dùng nẹp hoặc nạng giúp cho việc đi lại, lý liệu pháp để ngăn chặn sự co rút. Co cứng có thể giảm khi dùng baclofen hoặc diazepam. Chế độ ăn loãng hoặc dùng ống thông đặt qua mũi vào dạ dày là cần thiết nếu khó nuốt nặng nề. Phẫu thuật mở dạ dày hoặc cắt cơ sụn nhẫn gấp đôi khi phải thực hiện ở các trường hợp tổn thương hành tủy nổi bật và nặng, và phẫu thuật mở khí quản có thể là cần thiết nếu các cơ hô hấp bị tác động nặng; ở giai đoạn cuối của bệnh mục đích của điều trị là giữ cho bệnh nhân ở mức dễ chịu có thể.

BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI BIÊN

Các bệnh lý thần kinh ngoại biên có thể được phân loại dựa vào cấu trúc bị tổn thương đầu tiên. Đặc điểm bệnh học nổi bật có thể là thoái hoá sợi trục (bệnh sợi trục) hoặc mất myelin từng ổ hoặc từng đoạn. Sự phân biệt có thể dựa vào sinh lý học thần kinh.

Tốc độ dẫn truyền cảm giác và vận động có thể được đo ở từng đoạn của dây thần kinh ngoại biên. Trong bệnh lý sợi trục tốc độ dẫn truyền bình thường hoặc giảm nhẹ và điện cơ kim cho thấy các bằng chứng về sự đứt đoạn của dây thần kinh ở cơ tổn thương. Trong bệnh lý mất myelin, tốc độ dẫn truyền bị giảm đáng kể ở các sợi bị tổn thương và trong trường hợp nặng hơn dẫn truyền có thể bị nghẽn hoàn toàn, không có dấu hiệu của đứt đoạn dây thần kinh kèm theo trên điện cơ.

Các dây thần kinh có thể bị tổn thương hoặc bị ép do các cấu trúc giải phẫu xung quanh trên dọc đường đi ở bất cứ điểm nào. *Bệnh đơn dây thần kinh* thường gặp của loại này được nói đến ở dưới đây. Bệnh đơn dây thần kinh gây rối loạn cảm giác hoặc vận động hoặc hỗn hợp ở vùng chi phối của dây đó. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự gặp trong u dây thần kinh ngoại biên, nhưng u dây thần kinh rất hiếm gặp trừ ở bệnh nhân bị bệnh Recklinghausen.

Bệnh đơn dây nhiều ổ tạo nên các ổ bệnh lý lẻ tẻ như trong bệnh lý mạch máu (như đái tháo đường, viêm động mạch), trong thâm nhiễm (như bệnh phong, bệnh sarcoid), tổn thương đám rối hoặc bệnh tự miễn (ví dụ bệnh đám rối thần kinh cánh tay). Bệnh nhiều dây thần kinh gây ra triệu chứng đối xứng cảm giác, vận động hoặc hỗn hợp, thường ưu thế ngọn chi; bao gồm các bệnh lý di truyền, chuyển hóa, và ngộ độc; viêm đa dây thần kinh nguyên phát (hội chứng Guillain- Barré); và các bệnh lý thần kinh ngoại biên xảy ra như một biến chứng không phải di căn của các bệnh ác tính. Sự tổn thương của các sợi vận động gây ra liệt mềm mà biểu hiện ưu thế ngọn chi; tổn thương các sợi cảm giác gây rối loạn cảm giác. Phản xạ gân xương có thể giảm hoặc mất. Dị cảm, đau, căng cơ có thể gặp.

1. BỆNH ĐA DÂY THẦN KINH VÀ VIÊM ĐƠN DÂY THẦN KINH NHIỀU Ổ

Nguyên nhân của bệnh đa dây thần kinh hoặc viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ được gợi ý bằng tiền sử, kiểu khởi phát và biểu hiện lâm sàng nổi bật. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm công thức máu, tốc độ máu lắng, điện di protein, nồng độ urê máu, điện giải đồ máu, chức năng gan và chức năng tuyến giáp, yếu tố dạng thấp và kháng thể kháng nhân, HBsAg, huyết thanh chẩn đoán giang mai, nồng độ glucose máu, nồng độ kim loại nặng trong nước tiểu, kiểm tra dịch não tủy và chụp X quang tim phổi. Các xét nghiệm trên cần được tiến hành có chọn lọc dựa vào triệu chứng lâm sàng. Đo tốc độ dẫn truyền của dây thần kinh là quan trọng trong việc xác định nguồn gốc thần kinh ngoại biên của triệu chứng và có ý nghĩa theo dõi những thay đổi trên lâm sàng cũng như tiến triển của bệnh (như bệnh sợi trục hoặc mất myelin). Sinh thiết thần kinh da có thể giúp chẩn đoán xác định (ví dụ như viêm đa động mạch, bệnh thoái hóa dạng tinh bột). Khoảng một nửa các trường hợp không tìm thấy nguyên nhân cụ thể; trong số này dưới một nửa là di truyền gia đình.

Điều trị là điều trị nguyên nhân nếu nguyên nhân có thể điều trị được và được nói đến ở dưới đây trong từng bệnh cụ thể. Lý liệu pháp có tác dụng ngăn chặn sự co cứng và nẹp giữ có thể duy trì chủ yếu ở tư thế chức năng. Các chi mất cảm giác cần phải được bảo vệ tránh tổn thương. Để tránh bị bỏng, bệnh nhân cần phải kiểm tra nước và các vật nóng bằng vùng da có cảm giác bình thường, đo nhiệt độ của nước bằng nhiệt kế, rửa bằng nước lạnh hoặc đặt nhiệt độ thấp hơn cho bình tắm nóng lạnh. Cần phải kiểm tra giầy thường xuyên trong ngày đề phòng có cát sỏi hoặc dị vật trong giày gây tổn thương bàn chân.

Bệnh nhân bị bệnh đa dây thần kinh hoặc viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ, dây thần kinh dễ bị tổn thương thêm ở các điểm tì đè, do vậy cần tránh thói quen chống khuỷu tay, ngồi bắt chéo hai chân.

Đau thần kinh đôi khi gây khó chịu và có thể đáp ứng với thuốc giảm đau thông thường như aspirin. Thuốc gây ngủ hoặc thuốc gây ngủ mạnh có thể là cần thiết cho các trường hợp đau nhiều hoặc đau do các kích thích rất nhẹ, nhưng việc sử dụng các thuốc này nên tránh càng lâu càng tốt. Việc sử dụng giá đỡ để giảm sự tiếp xúc với ga trải giường có thể có tác dụng. Nhiều bệnh nhân có các cơn đau nhói như dao đâm có thể đáp ứng với phenytoin, carbamazepin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật thường cũng gây khó chịu.

Hạ huyết áp tư thế thường giảm đi khi mang tất chun giãn cao cổ và đêm ngủ ở tư thế nửa nằm nửa ngồi. Fludrocortison làm giảm hiện tượng hạ huyết áp tư thế, nhưng liều cao đến 1 mg/ngày, đôi khi là cần thiết ở bệnh nhân đái tháo đường và có thể gây tăng huyết áp khi nằm. Midodrin là thuốc chẹn alpha, đôi khi có tác dụng. Liệt dương và ỉa chảy khó điều trị, bàng quang nhẽo do thần kinh có thể có tác dụng với các thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm như bethanechol chlorid, 10- 50 mg, ngày 3 hoặc 4 lần.

Các bệnh thần kinh di truyền

A. Bệnh Charcot- Marie- Tooth

Bệnh Charcot- Marie- Tooth có nhiều đặc điểm dễ nhận thấy. Bệnh thường là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường nhưng cũng có trường hợp xảy ra lẻ tẻ, di truyền lặn hoặc di truyền trên nhiễm sắc thể X. Gen gây bệnh thường nằm ở cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể số 17 và hiếm hơn là nằm trên nhiễm sắc thể số 1 hoặc nhiễm sắc thể X. Biểu hiện lâm sàng có thể là dị dạng chân hoặc rối loạn dáng đi từ nhỏ hoặc ở tuổi trưởng thành. Bệnh tiến triển chậm đưa đến đặc điểm của bệnh đa dây thần kinh với biểu hiện yếu và teo ngọn chi thường ở chân, đa số mất cảm giác ngọn chi, giảm hoặc mất phản xạ gân xương. Run thường thấy ở một số trường hợp. Thăm khám thấy có sự mất myelin và tái tạo myelin ở từng đoạn của dây thần kinh ngoại biên, tăng khẩu kính ngang của bó thần kinh, tăng sinh tế bào Schwann. Giảm tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác trên điện cơ (bệnh thần kinh vận động và cảm giác di truyền typ 1 (Hereditary motor and sensory neropathy - HM SN).

Trong các trường hợp khác (HMSN typ 2) tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ, hoạt động của dây cảm giác bị mất và có các dấu hiệu tổn thương đứt đoạn từng phần mạn tính của dây thần kinh trên điện cơ của cơ tổn thương. Thay đổi bệnh học nổi bật là mất sợi trục hơn là mất myelin từng đoạn.

Một rối loạn tương tự ở bệnh nhân teo cơ ngọn chi tiến triển do tủy nhưng không mất cảm giác; trên nghiên cứu điện sinh lý thấy tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ, điện thế hoạt động của dây thần kinh bình thường.

B. Bệnh Dejerine- Sottas (HMSN typ 3)

Hầu hết các trường hợp xảy ra lẻ tẻ hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Trong trường hợp di truyền lặn, bệnh khởi phát ở tuổi vị thành niên hoặc trẻ nhỏ đưa đến bệnh cảnh của bệnh đa dây thần kinh vận động và cảm giác tiến triển với biểu hiện yếu, thất điều, mất cảm giác và giảm hoặc mất phản xạ gân xương. Các dây thần kinh ngoại biên có thể to lên sờ thấy được và được đặc trưng bằng mất myelin từng đoạn, tăng sinh tế bào Schwann và bao myelin mỏng đi. Điện cơ thấy tốc độ dẫn truyền chậm và điện thế hoạt động của dây cảm giác không ghi được.

C. Thất điều Friedreich

Nhìn chung bệnh biểu hiện ở trẻ nhỏ hoặc giai đoạn sớm của tuổi trưởng thành, bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, gen đột biến là gen X25 trên nhiễm sắc thể 9q13-q21.1. Dáng đi mất điều hòa, tay vụng về và các dấu hiệu tiểu não khác xuất hiện cùng với yếu hai chân và phản xạ duỗi gan bàn chân.

Tổn thương các sợi cảm giác của dây thần kinh ngoại biên gây rối loạn cảm giác ở hai chi dưới và giảm phản xạ gân xương. Lõm bàn chân hai bên. Mất tế bào ở rễ hạch sau và thoái hóa các sợi cảm giác ngoại biên. Hệ thần kinh trung ương có thay đổi rõ rệt ở cột sau và cột bên của tủy. Trên điện cơ thấy tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ nhưng điện thế hoạt động cảm giác giảm hoặc mất.

D. Bệnh Refsum (HMSN typ 4)

Đây là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây rối loạn chuyển hóa acid phytanic. Biểu hiện lâm sàng và thoái hóa võng mạc phối hợp với

bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động tiến triển và dấu hiệu tiểu não. Rối loạn thính giác, bệnh cơ tim và biểu hiện ngoài da có thể có. Tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác giảm, và trên điện cơ có biểu hiện tổn thương đứt đoạn của dây thần kinh. Chế độ ăn hạn chế acid phytanic và tiền chất của nó có tác dụng điều trị.

E. Rối loạn chuyển hóa porphyrin

Dây thần kinh ngoại biên bị tổn thương trong đợt cấp của rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng cơn. Thường triệu chứng vận động xuất hiện từng cơn, yếu thường ở gốc chi hay gặp ở chi trên hơn chi dưới. Các triệu chứng cảm giác có thể ở gốc chi hay ngọn chi. Đôi khi cũng có các triệu chứng thần kinh thực vật. Kết quả điện cơ cũng phù hợp với các nghiên cứu bệnh học thần kinh về tổn thương sợi trục. Hematin (4mg/kg truyền tĩnh mạch trong 15 phút, ngày 1 hoặc 2 lần) có thể có kết quả nhanh. Chế độ ăn nhiều carbohydrat, và trong trường hợp nặng truyền glucose hoặc levulose có thể có tác dụng. Propranolol (có thể tới 100 mg, cách 4 giờ một lần) để điều trị nhịp tim nhanh và tăng huyết áp trong đợt cấp. Rối loạn chuyển hóa porphyrin được đề cập đến sâu hơn ở chương 23.

Bệnh thần kinh phối hợp với các rối loạn hệ thống và rối loạn chuyển hóa

A. Đái tháo đường

Trong bệnh đái tháo đường, tổn thương hệ thần kinh ngoại biên có thể gây nên bệnh đa dây thần kinh cảm giác đối xứng hai bên hoặc hỗn hợp, bệnh thần kinh vận động không đối xứng (teo cơ, đái tháo đường), bệnh rễ thần kinh ngực bụng, bệnh thần kinh thực vật hoặc các tổn thương riêng rẽ dây thần kinh. Các rối loạn này có thể xảy ra riêng rẽ hoặc phối hợp.

Bệnh đa dây thần kinh cảm giác là bệnh hay gặp nhất có thể không giảm phản xạ gân xương và rối loạn cảm giác âm thoa ở chân. Triệu chứng có thể là đau, dị cảm, kiến bò ở hai chân, nhưng ở trường hợp nặng có thể mất cảm giác ở tất cả các đầu chi. Teo cơ đái tháo đường được đặc trưng bằng yếu và teo cơ không cân xứng ở gốc chi, kết hợp với đau khu trú. Bệnh rễ thần kinh ngực bụng gây đau ở thân mình. Bệnh thần kinh thực vật biểu hiện hạ huyết áp tư thế, rối loạn tiết mồ hôi, điều nhiệt, táo bón, khó tiêu đầy hơi, ỉa chảy, bí tiểu, đôi khi đái tắc, phản xạ đồng tử bất thường. Tổn thương các dây thần kinh riêng rẽ hay gặp ở chi và có xu hướng ở các vị trí tì đè. Điều trị là điều trị triệu chứng. Điều trị đau thần kinh đã đề cập ở trên.

B. Tăng urê huyết

Tăng urê huyết có thể gây bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động đối xứng có xu hướng gặp ở chi dưới hơn là chi trên và ở ngọn chi hơn là gốc chi. Chẩn đoán dựa vào điện cơ có giảm nhẹ tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác. Bệnh thần kinh sẽ giảm cả trên lâm sàng và điện cơ khi được ghép thận và bệnh hạn chế hơn khi chạy thận kéo dài.

C. Nghiện rượu và thiếu hụt dinh dưỡng

Rất nhiều người nghiện rượu có các bệnh đa dây thần kinh vận động và cảm giác ở ngọn sợi trục. Thường biểu hiện chuột rút, tăng cảm giác đau ở cơ và đau dị cảm thường ở hai chân hơn là hai tay. Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật có thể có. Tốc độ dẫn truyền vận động cảm giác giảm nhẹ thậm chí ở cả những trường hợp không có triệu chứng trên lâm sàng, nhưng tốc độ giảm rõ rệt ít gặp. Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác ở ngọn tương tự là bệnh Beri- Beri (thiếu thiamin). Trong thiếu vitamin B_{12} bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động ngọn chi có thể có nhưng thường bị che lấp bởi các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương (như bệnh tủy, bệnh dây thị giác, hoặc thay đổi trí tuệ).

D. Nhiễm paraprotein huyết

Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác đối xứng khởi phát từ từ, tiến triển, thường kết hợp với đau và mất cảm giác ở các chi, có thể xảy ra ở bệnh nhân đa u tủy (đặc biệt là nam giới). Bệnh sợi trục xảy ra trên đa u tủy tiêu nhưng mất myelin từng đoạn (nguyên phát hoặc thứ phát) và mất sợi trục có thể xảy ra trong u tủy xơ và dẫn đến biểu hiện vận động nổi bật. Cả bệnh thần kinh mất myelin và bệnh sợi trục cũng đều thấy ở bệnh nhân paraprotein huyết không có u tủy. Một phần nhỏ sẽ phát triển thành u tủy nếu theo dõi trên số lượng lớn. Bệnh thần kinh mất myelin ở những bệnh nhân này có thể do phản ứng của protein đơn dòng với thành phần myelin của dây thần kinh. Bệnh thần kinh trong đa u tủy cổ điển đáp ứng kém với điều trị. Bệnh đa dây thần kinh của bệnh gamma đơn dòng lành tính đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch và thay huyết tương.

Bệnh đa dây thần kinh có thể xảy ra trong macroglobulin máu và cryoglobulin máu và đôi khi đáp ứng với thay huyết tương. Bệnh dây thần kinh thắt nghẽn như trong hội chứng ống cổ tay và thường gặp hơn bệnh đa dây thần kinh ở bệnh nhân thoái hóa dạng bột lan tỏa (không di truyền).

Trong bệnh đa dây thần kinh do thoái hóa dạng bột, triệu chứng cảm giác và thực vật là nổi bật, còn các triệu chứng yếu và teo cơ ngọn chi xảy ra muộn; không có điều trị đặc hiệu.

Bệnh thần kinh trong các bệnh viêm nhiễm

A. Bệnh phong

Bệnh phong là nguyên nhân quan trọng gây bệnh dây thần kinh ngoại biên ở một vài vùng trên thế giới. Rối loạn cảm giác chủ yếu do tổn thương các dây thần kinh trong da. Ở dạng phong củ, rối loạn cảm giác xuất hiện cùng lúc và cùng vị trí với tổn thương da nhưng nếu dây thần kinh ở thân mình bên dưới tổn thương da bị tổn thương thì vùng rối loạn cảm giác có thể rộng hơn. Ở dạng u phong, mất cảm giác lan rộng hơn và xuất hiện sớm, rộng nhất là ở vùng mát nhất của cơ thể như ở mặt lưng của cánh tay và chân, nơi mà vi khuẩn hoạt động mạnh nhất. Ảnh hưởng vận động do các dây thần kinh nông bị tổn thương ở nơi có nhiệt độ thấp nhất ví dụ như dây trụ ở rãnh mỏm khuỷu, dây giữa khi đi từ dưới cơ gấp cẳng tay tới ống cổ tay, dây mác ở đầu của xương mác và dây chày sau ở cẳng chân; liệt mặt nhẹ cũng xảy ra do tổn thương các nhánh nông của dây VII.

Rối loạn vận động trong bệnh phong do bệnh một dây thần kinh nhiều ổ trong khi đó các thay đổi cảm giác tương tự bệnh đa dây thần kinh của ngọn chi. Thăm khám thấy sự liên quan của triệu chứng cảm giác với nhiệt độ của mô; ví dụ như ở chân cảm giác khác nhau giữa ngón chân và hố khoeo nơi có nhiệt độ cao hơn. Điều trị bằng các thuốc chống vi khuẩn phong (xem chương 16).

B. Hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (AIDS)

Có hàng loạt các bệnh thần kinh xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV. Ở bệnh nhân AIDS có thể xuất hiện bệnh đa dây thần kinh sợi trục cảm giác vận động đối xứng không có thay đổi dịch não tủy. Điều trị là điều trị triệu chứng. Bệnh nhân AIDS cũng có thể có bệnh đa rễ hoặc bệnh đa rễ tủy gây liệt hai chân và bí tiểu; mất cảm giác không rõ ràng bằng bệnh đa dây thần kinh. Dịch não tủy có thể có tăng bạch cầu đơn nhân, tăng protein, giảm glucose. Cytomegalovirus là tác nhân gây bệnh ở một số trường hợp. Nhìn chung tiên lượng xấu nhưng có một số trường hợp có đáp ứng với ganciclovir truyền tĩnh mạch (2,5 mg/kg cứ 8 giờ 1 lần, trong 10 ngày sau đó, hàng ngày 7,5 mg/kg, trong 5 ngày trong 1 tuần).

Bệnh viêm đa rễ thần kinh mất myelin đôi khi xảy ra ở bệnh nhân có HIV dương tính trong huyết thanh chưa gây AIDS và có thể thành đợt cấp, bán cấp hoặc mạn tính. Yếu thường rõ ở ngọn chi hơn gốc chi và có xu hướng che lấp triệu chứng cảm giác. Phản xạ gân xương giảm hoặc mất. Dịch não tủy có tăng tế bào và tăng protein. Điều trị bằng thay huyết tương có tác dụng ở một số bệnh nhân. Lui bệnh tự nhiên đôi khi cũng xảy ra. Ở bệnh nhân huyết thanh chẩn đoán HIV dương tính, chưa thành AIDS đôi khi cũng xuất hiện bệnh đơn dây thần kinh nhiều ổ và đôi khi đáp ứng với điều trị bằng thay huyết tương.

C. Bệnh Lyme do Borrelia

Biểu hiện thần kinh trong bệnh Lyme gồm viêm màng não, viêm não màng não, bệnh đa rễ thần kinh, bệnh một dây thần kinh đa ổ, bệnh dây thần kinh sọ, chẩn đoán xác định bệnh dựa vào huyết thanh chẩn đoán. Điều trị được nói đến ở chương 17.

D. Bệnh sarcoid

Liệt các dây thần kinh sọ (đặc biệt là liệt mặt), bệnh một dây thần kinh đa ổ, hiếm gặp hơn là bệnh đa dây thần kinh đối xứng làm tổn thương cả sợi vận động và cảm giác có thể xảy ra trong bệnh sarcoid. Điều trị có thể đáp ứng với các corticosteroid.

E. Viêm đa động mạch

Tổn thương mạch của dây thần kinh do quá trình viêm mạch gây thiếu máu dây thần kinh. Về mặt lâm sàng, biểu hiện bằng bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động không đối xứng (viêm một dây thần kinh đa ổ), tiến triển tăng giảm từng đợt. Steroid và tác nhân gây độc tế bào đặc biệt là cyclophosphamid có thể có tác dụng trong các trường hợp nặng.

F. Viêm khớp dạng thấp

Bệnh dây thần kinh do đè ép hoặc do thắt nghẽn, bệnh dây thần kinh thiếu máu, bệnh đa dây thần kinh cảm giác ngọn chi mức độ nhẹ, và bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác tiến triển nặng có thể xảy ra trong viêm đa khớp dạng thấp.

Bệnh thần kinh phối hợp trong các bệnh nặng

Những bệnh nhân ở đơn vị điều trị tích cực với nhiễm khuẩn và suy đa phủ tạng đôi khi xuất hiện bệnh đa dây thần kinh. Biểu hiện ban đầu của

bệnh có thể là khó cai thở máy ở bệnh nhân thở máy, ở trường hợp nặng hơn thấy yếu và teo cơ ngọn chi và mất phản xạ gân xương. Rối loạn cảm giác tương đối mờ nhạt. Đây là bệnh lý sợi trục. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ, và điều trị là điều trị hỗ trợ, tiên lượng tốt ở bệnh nhân hồi phục bệnh chính.

Bệnh thần kinh do nhiễm độc

Bệnh đa dây thần kinh sợi trục có thể xảy ra sau phơi nhiễm với các tác nhân công nghiệp hoặc thuốc trừ sâu như acrylamid, các thành phần phospho hữu cơ, dung môi hexacarbon, methyl bromid, và carbon disulfid; các kim loại như asen, thallium, thủy ngân và chì; và các thuốc như phenytoin, perbexilin, isoniazid, nitrofurantoin, vincristin, và pyridoxin liều cao. Khai thác chi tiết về nghề nghiệp, môi trường, tiền sử y tế và có nhiều người bị bệnh là quan trọng cho hướng chẩn đoán. Điều trị bằng ngăn ngừa tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Bệnh dây thần kinh do isoniazid được điều trị bằng pyridoxin.

Bệnh dây thần kinh bạch cầu là do độc tố thần kinh do bạch hầu giải phóng và thường gặp ở nhiều vị trí. Yếu khẩu cái xuất hiện sau từ 2- 4 tuần kể từ khi nhiễm bạch cầu ở họng, nhiễm bạch cầu ở da có thể gây yếu các cơ lân cận. Các rối loạn điều tiết có thể xảy ra sau nhiễm bạch cầu 4- 5 tuần và bệnh đa dây thần kinh mất myelin vận động cảm giác ở ngọn chi xảy ra sau 1- 3 tháng.

Bệnh thần kinh trong các bệnh ác tính

Cả bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác và cảm giác đơn thuần có thể xảy ra như một biến chứng không di căn của các bệnh ác tính. Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác có thể nhẹ và xảy ra trong giai đoạn bệnh ác tính đã được chẩn đoán; hoặc bệnh có thể khởi phát cấp tính hoặc bán cấp gây ra tàn tật nặng nề và xảy ra trước khi có bằng chứng lâm sàng của bệnh ung thư, thường sau đó là giai đoạn lui bệnh.

Bệnh đa rễ và dây thần kinh cấp tính nguyên phát (hội chứng Guillain- Barré)

Đây là bệnh đa rễ và dây thần kinh cấp tính hoặc bán cấp đôi khi xảy ra sau nhiễm khuẩn, tiêm truyền hoặc sau phẫu thuật. Có sự kết hợp với viêm ruột non do Campylobacter jejuni trước đó. Bệnh có lẽ do cơ chế miễn dịch nhưng cơ chế chính xác chưa rõ. Triệu chứng liệt vận động rất thay đổi ở các bệnh nhân khác nhau và thường rõ ở gốc chi và cân xương hai bên. Triệu

chứng thường bắt đầu ở chân và lan đến nơi khác thường là hai tay và mặt một bên hoặc hai bên. Các cơ hô hấp và cơ nuốt cũng có thể bị ảnh hưởng. Triệu chứng cảm giác thường mờ nhạt hơn triệu chứng vận động, nhưng dị cảm đầu chi hoặc mất cảm giác đầu chi thường gặp, và đau theo dây hoặc theo rễ có ở nhiều bệnh nhân. Triệu chứng thần kinh thực vật cũng thường thấy, có thể rất nặng đôi khi đe dọa cuộc sống; các triệu chứng thần kinh thực vật gồm nhịp tim nhanh, rối loạn điều hòa tim, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, tiết mồ hôi bất thường, rối loạn chức năng phổi, và rối loạn cơ tròn.

Dịch não tủy được đặc trưng bằng tăng protein và số lượng tế bào bình thường, nhưng thay đổi này có thể bộc lộ rõ sau 2- 3 tuần. Điện cơ có thể phát hiện bất thường mà không nhất thiết biến đổi song song với triệu chứng lâm sàng. Thăm khám thấy mất myelin hoặc hiếm gặp hơn là thoái hóa sợi trục.

Khi chẩn đoán cần khai thác bệnh sử và các xét nghiệm phù hợp để loại trừ bệnh dây thần kinh do rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh bạch hầu, hoặc ngộ độc (kim loại nặng, hexacarbon, phospho hữu cơ). Liệt do bại liệt, ngộ độc Clostridium botulinum và tick cần được xem xét. Biểu hiện của các dấu hiệu tháp, liệt vận động không cân xứng, có ranh giới rối loạn cảm giác gợi ý đến tổn thương ở tủy.

Đa số bệnh nhân cuối cùng hồi phục tốt nhưng cũng phải mất hàng tháng, 10- 20% bệnh nhân để lại di chứng. Điều trị bằng prednisolon là không có tác dụng và có thể gây tác dụng phụ làm kéo dài thời gian hồi phục. Lọc huyết tương là có tác dụng; tốt nhất là được tiến hành trong vài ngày đầu và tốt nhất áp dụng cho các trường hợp nặng và diễn biến nhanh hoặc ở những bệnh nhân có rối loạn hô hấp. Truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch (400 mg/kg/ngày trong 5 ngày) có tác dụng và giảm tải cho hệ thống tim mạch so với điều trị bằng thay huyết tương. Bệnh nhân cần đưa vào đơn vị điều trị tích cực nếu dung tích sống gắng sức giảm và đặt nội khí quản nếu dung tích sống gắng sức dưới 5ml/kg, khó thở rõ hoặc nồng độ oxy bão hòa giảm, tập trung thở và điều trị vật lý liệu pháp phổi có tác dụng ngăn ngừa xẹp phổi. Hạ huyết áp nặng có thể đáp ứng với truyền dịch hoặc tác nhân tăng huyết áp. Dùng heparin liều thấp ngăn ngừa huyết khối phổi.

Khoảng 3% bệnh nhân có các cơn tái phát, đôi khi vài năm sau đợt bị bệnh lần đầu thay huyết tương có tác dụng.

Viêm đa dây thần kinh mạn tính

Viêm đa rễ dây thần kinh mạn tính mất myelin, mất rối loạn qua trung gian miễn dịch mắc phải, biểu hiện lâm sàng tương tự hội chứng Guillain-Barré, chỉ khác là bệnh tái phát hoặc tiến triển hàng tháng hoặc hàng năm. Ở thể tái phát, hồi phục một phần sau vài cơn tái phát có thể có nhưng trong các trường hợp khác không có sự hồi phục giữa các cơn tái phát. Mặc dù cùng với thời gian, bệnh có thể giảm nhưng các cơn tái phát thường xuất hiện sau một thời kỳ giảm bệnh gây nên các di chứng nặng nề.

Điện cơ thấy dẫn truyền cảm giác và vận động chậm rõ rệt và có các ổ dẫn truyền bị nghẽn, có thể có các dấu hiệu đứt dây thần kinh từng phần do thoái hóa sợi trục thứ phát. Sinh thiết dây thần kinh có thể thấy thâm nhiễm viêm mạn tính quanh mạch ở mô kẽ thần kinh và bao ngoài thần kinh mà không có dấu hiệu viêm mạch kèm theo. Dù sao thì khi kết quả sinh thiết bình thường hoặc biến đổi không đặc hiệu cũng không loại trừ chẩn đoán.

Corticosteroid có thể có tác dụng trong việc hạn chế hoặc đẩy lùi được tiến triển nặng của bệnh. Điều trị thường được bắt đầu bằng prednisolon ngày 60 mg liên tục điều trị trong 2- 3 tháng hoặc cho tới khi có đáp ứng. Nếu sau 3 tháng điều trị không có đáp ứng thì có thể điều trị với liều cao hơn. Trong trường hợp có đáp ứng thì giảm liều dần nhưng đa số bệnh nhân trở nên phụ thuộc corticosteroid, thường phải dùng prednisolon kéo dài, ngày 20 mg, cách ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid có thể thay thế bằng các thuốc độc tế bào như azathioprin. Lọc huyết tương có những thông báo cho thấy có hiệu quả duy trì trong thời gian ngắn, truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch liều cao (400 mg/kg/ngày) có thể cải thiện các triệu chứng lâm sàng trong hàng tuần đến hàng tháng.

2. BỆNH ĐƠN DÂY THẦN KINH

Từng dây thần kinh có thể bị tổn thương trên dọc đường đi của nó hoặc có thể bị đè ép, gập góc hoặc bị kéo căng do các cấu trúc giải phẫu xung quanh, đặc biệt khi dây thần kinh đi qua chỗ hẹp (bệnh dây thần kinh bị thắt nghẽn). Sự liên quan của yếu tố cơ học hoặc thiếu máu với vị trí tổn thương là không rõ. Khi tổn thương dây cảm giác hoặc dây hỗn hợp, đau thường thấy ở phần ngọn của vùng chi phối. Triệu chứng không xuất hiện ở một số bệnh dây

thần kinh thắt nghẽn, hồi phục nhanh, tự phát ở một số trường hợp khác, và tiến triển gây khó chịu và đau ở các trường hợp khác. Triệu chứng thần kinh tùy thuộc vào dây thần kinh nào bị tổn thương. Sờ nắn vào dây thần kinh ở chỗ tổn thương có thể gây dị cảm ở phần ngọn của vùng chi phối.

Bệnh dây thần kinh thắt nghẽn có thể là biểu hiện duy nhất của bệnh đa dây thần kinh tiền lâm sàng và cần phải nghĩ đến điều này và loại trừ bằng đo tốc độ dẫn truyền. Đo tốc độ dẫn truyền còn cho phép xác định chính xác vị trí tổn thương.

Ở các bệnh nhân bị bệnh dây thần kinh do đè ép cấp như liệt dây thần kinh tối thứ bảy, không cần thiết phải điều trị. Nhìn chung bệnh hồi phục hoàn toàn, thường trong vòng 2 tháng, có lẽ nguyên nhân gây bệnh là mất myelin. Đôi khi thoái hóa sợi trục xảy ra ở các trường hợp nặng, thời gian hồi phục kéo dài hơn và có thể là hồi phục không hoàn toàn.

Ở các bệnh dây thần kinh đè ép hoặc thắt nghẽn mạn tính thì quan trọng là cần tránh các yếu tố làm tăng nặng bệnh và điều trị nguyên nhân. Bôi tại chỗ bằng corticosteroid có thể có tác dụng; thêm vào đó phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng nếu như các dấu hiệu thần kinh tiến triển tăng lên hoặc trên điện cơ có các dấu hiệu của đứt dây thần kinh từng phần ở cơ bị yếu.

U dây thần kinh ngoại biên là ít gặp ngoại trừ bệnh Recklinghausen, đưa đến bệnh cảnh bệnh một dây thần kinh. U dây thần kinh ngoại biên có thể phân biệt được với bệnh dây thần kinh do thắt nghẽn bằng sờ thấy khối u dọc trên đường đi của dây thần kinh và bằng xác định chính xác vị trí tổn thương trên điện cơ. Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u nếu có thể.

Hội chứng đường hầm cổ tay (xem chương 18 tập I)

Hội chứng cơ sấp tròn hoặc hội chứng cơ gian cốt trước

Dây thần kinh giữa cho ra các nhánh vận động, dây thần kinh gian đốt trước tách ra từ dây thần kinh giữa ở bên dưới khuỷu khi dây giữa đi xuống vào giữa hai đầu của cơ sấp tròn. Tổn thương dây thần kinh gian đốt trước có thể xảy ra ở vị trí này đôi khi sau chấn thương hoặc do đè ép ví dụ do vòng xơ. Khi tổn thương dây thần kinh gian cốt trước thì không có mất cảm giác, cơ sấp tròn yếu, cơ gấp dài ngón cái yếu và cơ gấp sâu ngón 2 và ngón 3 yếu. Yếu cơ lan rộng hơn và thay đổi cảm giác theo vùng chi phối sẽ xảy ra nếu dây thần kinh giữa bị tổn thương. Tiên lượng rất thay đổi nếu bệnh nhân không tự đỡ thì phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng.

Tổn thương dây thần kinh trụ

Tổn thương dây thần kinh trụ đa số ở vùng khuỷu khi chạy ở phía sau mỏm lồi cầu sau và đi xuống vào ống trụ. Trong rãnh lồi cầu dây trụ rất dễ bị tổn thương do đè ép hoặc do chấn thương. Gồ quá mức của khớp khuỷu do bẩm sinh, thoái hóa chấn thương có thể gây kéo căng quá mức của dây thần kinh trụ khi gấp khớp khuỷu. Tổn thương dây thần kinh trụ cũng có thể do ống trụ dày hoặc xoắn vặn và các triệu chứng xuất hiện khi gấp khớp khuỷu vì khi đó ống trụ bị hẹp lại. Tổn thương nặng ở ống trụ gây thay đổi cảm giác ở một ngón rưỡi kể từ ngón út và dọc theo bờ trụ bàn tay, yếu các cơ do dây thần kinh trụ chi phối ở cẳng tay và bàn tay. Tổn thương dây thần kinh trụ ở ống trụ cơ gấp cổ tay trụ ít khi bị ảnh hưởng. Ghi điện cơ với kỹ thuật kích thích dây thần kinh cho phép xác định chính xác hơn vị trí tổn thương.

Nếu các biện pháp điều trị bảo tồn không có tác dụng trong việc giảm triệu chứng và ngăn ngừa tiến triển của bệnh thì điều trị phẫu thuật là cần thiết. Điều trị phẫu thuật gồm dịch chuyển vị trí của dây thần kinh trụ nếu tổn thương ở rãnh lồi cầu hoặc giải phóng chèn ép nếu tổn thương ở ống trụ.

Tổn thương dây thần kinh trụ cũng có thể xảy ra ở cổ tay hoặc ở lòng bàn tay, thường do chấn thương nhiều lần hoặc do chèn ép của u lành hoặc của hạch. Bệnh có thể được phân loại tùy theo vị trí tổn thương. Các tổn thương do chèn ép điều trị bằng phẫu thuật nếu do sang chấn cơ học liên tục thì điều này phải được tránh đi bằng đổi nghề hoặc đào tạo lại nghề nghiệp.

Tổn thương dây thần kinh quay

Dây thần kinh quay rất dễ bị tổn thương hoặc bị chèn ép ở nách (ví dụ do nạng hoặc do đưa tay ra sau ghế). Tổn thương dây thần kinh quay gây yếu hoặc liệt các cơ chịu sự chi phối của dây quay bao gồm cả cơ tam đầu. Rối loạn cảm giác thường không rõ, chỉ rối loạn rõ rệt ở một vùng nhỏ của mu bàn tay giữa ngón trỏ và ngón cái. Tổn thương dây thần kinh quay ở rãnh xoắn xảy ra trong giấc ngủ (liệt tối thứ bảy) cơ tam đầu không bị ảnh hưởng do nhánh chi phối tách ra ở phía trên. Dây thần kinh quay cũng có thể bị tổn thương ở khuỷu hoặc ở trên khuỷu; tổn thương riêng các nhánh vận động cơ gian cốt sau chi phối các cơ duỗi cổ tay và ngón tay có thể xảy ra ở ngay dưới khuỷu nhưng các cơ duỗi cổ tay quay dài không bị ảnh hưởng như cổ tay vẫn có thể duỗi. Các nhánh quay nông có thể bị chèn ép do băng tay hoặc dây đồng hồ chặt.

Bệnh dây thần kinh đùi

Đặc điểm lâm sàng của liệt dây thần kinh đùi là yếu và nhẽo cơ tứ đầu đùi, rối loạn cảm giác ở mặt trước trong của đùi và đôi khi tới mắt cá trong, phản xạ gân gối giảm hoặc mất. Tổn thương riêng rẽ dây đùi gặp trong đái tháo đường, do u chèn ép từ ngoài phúc mạc hoặc máu tụ (phồng động mạch đùi). Tổn thương dây đùi cũng có thể do chèn ép của dây chằng bẹn khi đùi gấp và dạng như trong tư thế mở bàng quang gắp sỏi.

Đau đùi dị cảm

Dây thần kinh đùi bì ngoài là một dây cảm giác do rễ L2- L3, tạo nên có thể bị kéo căng ở bệnh nhân béo phì hoặc đái tháo đường hoặc trong thời gian mang thai. Dây thần kinh đùi bì ngoài chạy bên dưới dây chằng bẹn ở phần ngoài để tới đùi, đôi khi dây chằng đi sát vào dây thần kinh đùi bì ngoài. Duỗi khớp háng quá mức hoặc cột sống thắt lưng ưỡn quá mức như trong khi có thai gây đè ép dây thần kinh đùi bì ngoài ở phía dưới dây chằng bẹn. Sự thắt nghẽn của dây thần kinh đùi bì ngoài ở bất cứ điểm nào trên dọc đường đi cũng gây ra các triệu chứng tương tự và một vài thay đổi giải phẫu gây tổn thương dây thần kinh đùi bì ngoài khi nó bị kéo căng. Đau, dị cảm hoặc tê bì ở mặt ngoài của đùi thường là một bên và đôi khi các triệu chứng giảm đi khi ngồi. Thăm khám không phát hiện thấy bất thường trừ các trường hợp nặng cảm giác da ở vùng chi phối bị ảnh hưởng. Các triệu chứng thường nhẹ và tự ổn định. Tiêm hydrocortison vào gai chậu trước trên thường giảm triệu chứng tạm thời, phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng kéo dài.

Liệt dây thần kinh hông và dây thần kinh mác chung

Tiêm bắp sâu nhầm chỗ có lẽ vẫn là nguyên nhân thường gặp của liệt dây hông. Chấn thương hông, đùi, mông cũng có thể gây liệt dây hông. Triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào dây hông bị tổn thương toàn bộ hay một phần. Nhìn chung nhánh mác của dây thần kinh hông hay bị tổn thương hơn dây thần kinh chày. Tổn thương dây thần kinh hông có thể khó phân biệt với tổn thương dây thần kinh mác trừ khi có các bằng chứng trên điện cơ ảnh hưởng tới đầu ngắn của cơ nhị đầu đùi. Dây thần kinh mác tự nó cũng có thể bị ép hoặc bị tổn thương ở khu vực đầu và cổ xương mác như khi ngồi bắt chéo chân hoặc mang giầy ống cao. Triệu chứng gồm khó gập mu bàn chân và bàn chân xoay ngoài kết hợp với tê hoặc đau ở mặt trước ngoài bắp chân và mu bàn chân.

Hội chứng ống cổ chân

Dây thần kinh chày là một nhánh của dây thần kinh hông, chi phối các cơ ở cẳng chân và tách ra các nhánh ở bắp chân, sau đó đổi tên là dây thần kinh chày sau chi phối các cơ gấp bàn chân và ngón chân. Nó đi qua ống cổ chân ở phía sau và dưới mắt cá trong, tách ra nhánh gót chân và các ngành cùng là dây thần kinh gan chân trong và gan chân ngoài chi phối các cơ nhỏ của bàn chân và ngón chân. Đè ép dây chày sau hoặc các nhánh của nó giữa nền xương ở dưới và dây chằng ở trên ở ống cổ chân gây đau, dị cảm và tê ở lòng bàn chân; đặc biệt về đêm vùng gót chân không bị ảnh hưởng. Yếu cơ nhìn chung khó nhận ra trên lâm sàng. Tổn thương chèn ép các nhánh gan bàn chân có thể có với các triệu chứng tương tự hội chứng ống cổ chân. Điều trị bằng phẫu thuật giải phóng chèn ép.

Bệnh thần kinh mặt

Liệt mặt, đơn thuần có thể xảy ra ở những bệnh nhân có phản ứng huyết thanh dương tính HIV, bệnh Sarcoid, bệnh Lyme nhưng thường là tự phát (liệt Bell).

3. LIỆT BELL

Liệt Bell là liệt mặt tự phát của neuron ngoại biên do phản ứng viêm của dây thần kinh mặt ở gần lỗ mỏm trâm - chũm hoặc ở ống thần kinh mặt. Gần đây đã có những gợi ý về mối liên quan của liệt Bell với hoạt động của virus herpes simplex nhưng có rất ít bằng chứng. Đặc điểm lâm sàng của liệt Bell rất đặc trưng. Nhìn chung liệt mặt thường xảy ra đột ngột nhưng bệnh có thể tiến triển trong vài ngày. Trong nhiều trường hợp đau tai xảy ra trước hoặc cùng với liệt mặt nhưng thường chỉ kéo dài trong vài ngày. Mặt bên liệt có cảm giác tê bì, mắt nhắm không kín, khó nhai, khó cử động mặt. Rối loạn vị giác cũng hay gặp do tổn thương các sợi thừng nhĩ, tăng thính lực do tổn thương các nhánh chi phối xương bàn đạp.

Điều trị liệt Bell vẫn còn đang tranh cãi. Khoảng 60% các trường hợp hồi phục hoàn toàn không cần điều trị, có lẽ do tổn thương nhẹ chỉ gây nghẽn dẫn truyền. Hồi phục gần hoàn toàn ở đa số các trường hợp còn lại và chỉ 10% để lại di chứng. Điều trị là không cần thiết ở đa số các bệnh nhân

nhưng cần điều trị ở những bệnh nhân tiên lượng để lại di chứng. Mức độ liệt trên lâm sàng trong vài ngày sau khởi phát giúp cho tiên lượng. Những bệnh nhân liệt hoàn toàn ngay từ đầu ít khi hồi phục hoàn toàn so với những bệnh nhân liệt không hoàn toàn. Tiên lượng xấu cho sự hồi phục cũng còn kết hợp với tuổi cao, tăng thính lực, đau nhiều từ đầu. Điện cơ và kích thích dây thần kinh hoặc đo tốc độ dẫn truyền cũng giúp cho tiên lượng nhưng các phương pháp này mất thời gian và không giúp cho lựa chọn bệnh nhân để điều trị.

Điều trị nội khoa duy nhất ảnh hưởng tới tiên lượng là điều trị corticosteroid nhưng các nghiên cứu theo quan niệm này bị phê phán. Tuy nhiên nhiều thầy thuốc dùng corticosteroid thường quy cho bệnh nhân liệt Bell trong vòng 5 ngày kể từ khi khởi phát. Theo ý kiến của tác giả thì chỉ dùng corticosteroid khi liệt hoàn toàn và có đau nhiều. Điều trị bằng prednisolon ngày 60- 80 mg, trong 4-5 ngày sau đó giảm liều dần trong 7- 10 ngày, đây là phác đồ điều trị thỏa đáng. Bảo vệ mắt bằng các thuốc bôi trơn (hoặc thuốc mỡ vào buổi tối) và che mắt nếu nhắm mắt không kín. Không có bằng chứng về hiệu quả điều trị của phẫu thuật giải phóng chèn ép.

ĐAU LƯNG VÀ CỔ DO TRẬT ĐĨA ĐỆM (xem chương 18 tập I)

1. ĐAU VÙNG LƯNG DƯỚI

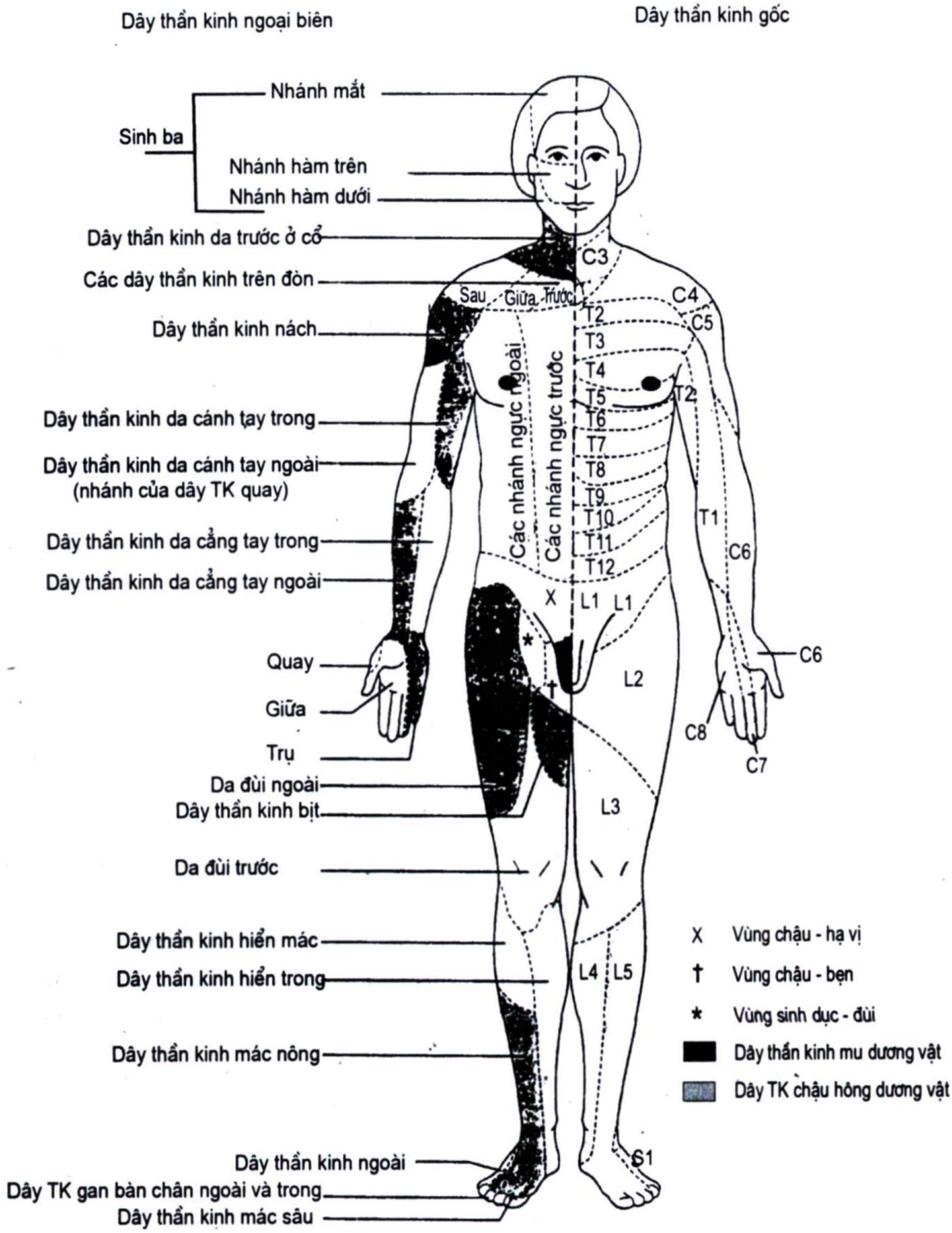
Bệnh cột sống có thể dẫn đến đau tại chỗ, đau gốc hoặc cả hai. Bệnh này cũng có thể gây đau di chuyển sang các vùng khác của tiết đoạn da bị ảnh hưởng. Đau tại chỗ có thể dẫn tới co cơ do phản xạ bảo vệ, vì thế dẫn tới đau hơn và có tư thế bất thường hoặc hạn chế vận động. Đau rễ thần kinh xuất hiện do các rễ thần kinh bị ép, bị căng ra hoặc bị kích thích và thường phát sinh ra từ phía sau của rễ bị ảnh hưởng, đau tăng khi ho, khi căng hoặc khi các sợi thần kinh bị căng ra ví dụ như khi giơ chân thẳng. Rối loạn rễ thần kinh cũng gây ra dị cảm và tê ở vùng da (đối lập với dây thần kinh ngoại biên hình 7- 1) và yếu cơ phân bố theo đoạn, thay đổi phản xạ kèm theo tổn thương sợi thần kinh cảm giác hoặc vận động. Chỉ đau do bệnh đĩa đệm sẽ xem xét dưới đây, còn do các nguyên nhân khác có thể xem ở chương 18 tập I.

Lồi đĩa đệm gian đốt cột sống cấp tính

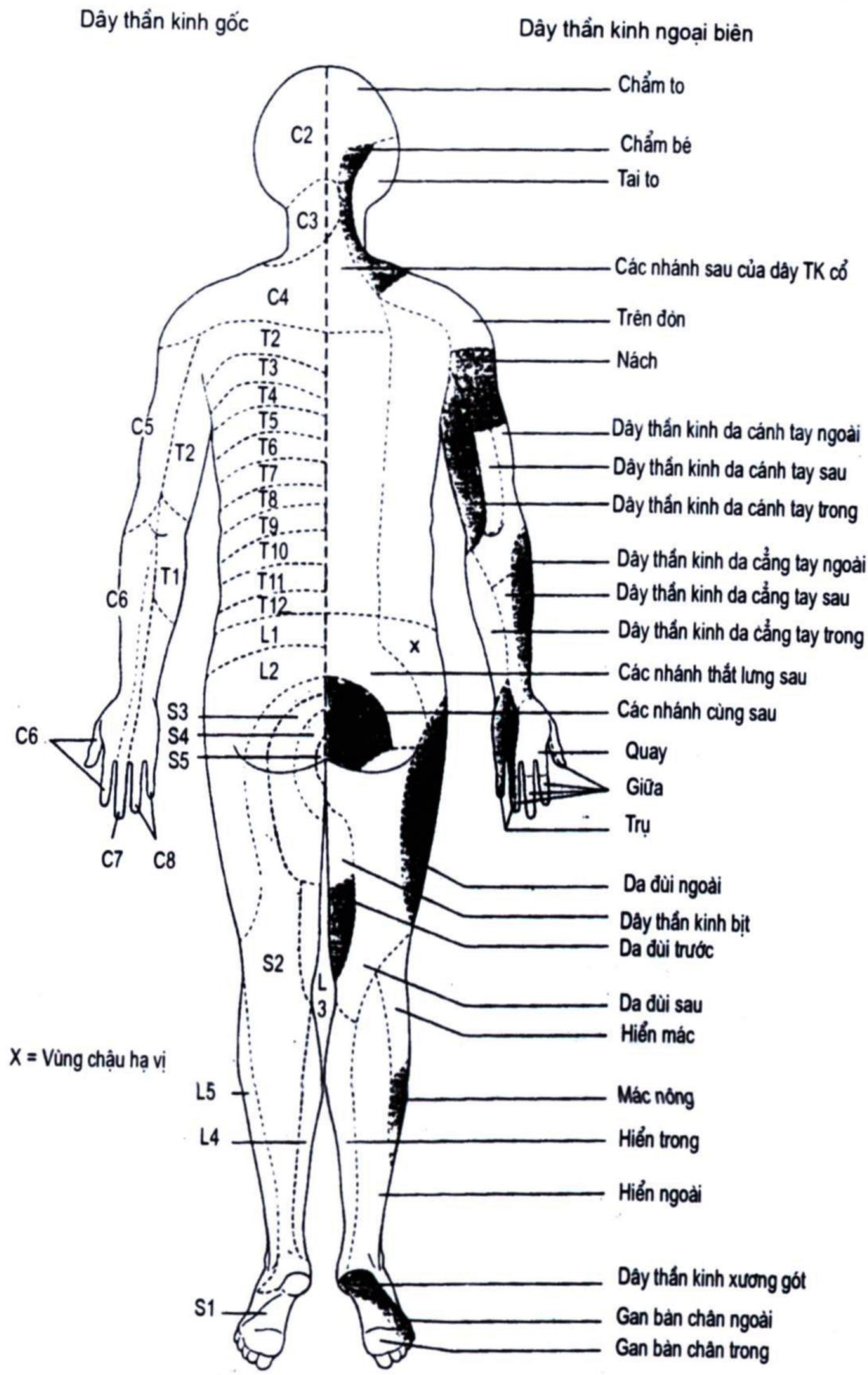
Nguyên nhân đau vùng lưng dưới thường liên quan đến đĩa L4- L5 hoặc L5- S1 và gây ra đau lưng và đau rễ thần kinh (L5 hoặc S1). Rễ thần kinh L4 đôi khi cũng bị ảnh hưởng nhưng thường liên quan đến các rễ đốt sống ở cao hơn, khi đó cần nghi ngờ các nguyên nhân khác gây chèn ép rễ thần kinh. Có biểu hiện kèm theo là tê và dị cảm ở khu vực da bị chi phối hoặc mất vận động. Viêm rễ thần kinh L5 gây ra yếu cơ gấp mu bàn chân và ngón chân. Khi tổn thương rễ S1 có yếu cơ ngửa dài và cơ gấp gan bàn chân và phản xạ gân gót giảm. Lồi đĩa đệm phần trung tâm gây ra rối loạn chi hai bên và cơ thắt. Cần phải khám khung chậu và chụp cột sống từng lớp để chẩn đoán các rối loạn khác như ung thư tiên phát khu trú hoặc ung thư di căn. Các triệu chứng này thường giảm đi khi dùng thuốc giảm đau đơn giản như diazepam và nghỉ ngơi trên giường có đệm cứng. Đau kéo dài, biểu hiện tăng sự thiếu hụt thần kinh, hoặc có rối loạn cơ thắt cần phải chụp cắt lớp tủy sống vi tính, tốt nhất là chụp cộng hưởng từ để sau đó điều trị bằng phẫu thuật.

Bệnh thoái hoá cột sống thắt lưng và thoái hóa đĩa đệm mạn tính

Bệnh gây ra đau tại chỗ, cứng cơ, hạn chế vận động. Trên phim chụp X quang có những bất thường thoái hóa từ nhẹ đến lồi gai xương, mào xương và những bất thường khác; thậm chí những thay đổi nhẹ có thể gây ra rối loạn chức năng rễ và dây thần kinh do ống sống bị hẹp bẩm sinh (hẹp ống sống). Đau, đôi khi kèm theo yếu chi và rối loạn cảm giác do rễ thần kinh chi dưới, xảy ra khi vận động hoặc thay đổi tư thế và đau giảm đi khi nghỉ ngơi. Tổn thương này có thể làm cho bệnh nhân đi tập tễnh, phẫu thuật có thể có lợi cho một số bệnh nhân.



Hình 7-1. Chi phối thần kinh da. Sự phân bố theo phân đoạn hay theo rễ được trình bày ở nửa trái hình người và sự phân bố dây thần kinh ngoại biên ở nửa phải hình người. Hình trực diện và hình sau lưng.
(Được phép trích cuẻa Aninoff MJ, Greenberg DA, Simon VP từ: Clinical Neurology, 3rd ed. Appleton & Lange, 1996)


Dây thần kinh gốc
Dây thần kinh ngoại biên
C2
C3
C4
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
L2
C5
T2
T1
C6
S3
S4
S5
C6
C7
C8
S2
L
3
L5
L4
S1
X
X = Vùng chậu hạ vị
Chẩm to
Chẩm bé
Tai to
Các nhánh sau của dây TK cổ
Trên đòn
Nách
Dây thần kinh da cánh tay ngoài
Dây thần kinh da cánh tay sau
Dây thần kinh da cánh tay trong
Dây thần kinh da cẳng tay ngoài
Dây thần kinh da cẳng tay sau
Dây thần kinh da cẳng tay trong
Các nhánh thắt lưng sau
Các nhánh cùng sau
Quay
Giữa
Trụ
Da đùi ngoài
Dây thần kinh bịt
Da đùi trước
Da đùi sau
Hiển mác
Mác nông
Hiển trong
Hiển ngoài
Dây thần kinh xương gót
Gan bàn chân ngoài
Gan bàn chân trong

Hình 7-1 (tiếp)

2. ĐAU CỔ

Có nhiều nguyên nhân bất thường, bẩm sinh cột sống cổ và gây đau, những nguyên nhân này gồm kém phát triển cột sống cổ một bên, đốt sống bị vỡ, lồng đáy sọ, và không ổn định khớp đốt đội. Chấn thương, thoái hóa đốt sống, nhiễm khuẩn và những rối loạn do khối u đều gây nên đau cổ. Viêm khớp dạng thấp bao gồm cả đốt sống cổ sẽ có ảnh hưởng đến vùng cổ gây đau, co cứng và giảm vận động.

Trật đĩa đệm cột sống cổ hoặc sai khớp đốt đội gây ép dây thần kinh có thể đe dọa tính mạng nếu không được xử trí bằng cố định. Chi tiết xem ở chương 18 tập I và ở đây chỉ thảo luận về hạn chế vận động do bệnh của đĩa đệm.

Lồi đĩa đệm cột sống cổ cấp tính

Lồi đĩa đệm cột sống cổ cấp tính gây ra đau ở cổ và đau rễ thần kinh vùng cánh tay, đau tăng khi cử động đầu. Khi bị thoát vị đĩa đệm một bên, những thay đổi vận động, cảm giác hay phản xạ có thể do tổn thương rễ thần kinh (thường là C6 hoặc C7) ở bên tổn thương. Khí thoát vị đĩa đệm trực tiếp vùng trung tâm thì có thể ảnh hưởng đến dây thần kinh cột sống gây nên liệt cứng và rối loạn cảm giác chi dưới, đôi khi còn rối loạn chức năng cơ thắt. Chụp cộng hưởng từ và chụp CT tuỷ để chẩn đoán xác định. Đối với những trường hợp nhẹ thì điều trị bằng cách nghỉ ngơi tại giường hoặc kéo cột sống cổ ngắt quãng, sau đó cố định cổ bằng vòng đệm trong vài tuần. Nếu những biện pháp trên không thành công hoặc bệnh nhân vẫn có những biểu hiện tổn thương thần kinh thì có thể phẫu thuật để lấy đĩa đệm bị lồi.

Tiêu hủy cột sống cổ

Tiêu hủy cột sống cổ do thoái hóa đĩa đệm cột sống cổ mạn tính, với thoát vị đĩa đệm, vôi hóa thứ phát và kèm theo mọc nhanh chồi xương. Một hoặc nhiều rễ thần kinh cột sống cổ có thể bị ép, bị căng, hoặc bị gấp góc. Bệnh lý tủy có thể xuất hiện như là hậu quả của chèn ép, thiếu máu, hoặc chấn thương nhẹ tái phát. Bệnh nhân có biểu hiện đau cổ, và cử động đầu bị hạn chế, đau đầu vùng chẩm, đau rễ thần kinh và rối loạn cảm giác ở cánh tay, yếu chân hoặc tay . Khi khám sẽ thấy động tác gấp một bên và quay cổ bị hạn chế. Có thể thấy biểu hiện yếu từng đoạn hoặc mất cảm giác (hoặc cả hai) một bên hoặc hai bên của chi trên và phản xạ gân xương giảm đi do bị ảnh hưởng của một hoặc nhiều rễ thần kinh bị tổn thương. Tổn thương các rễ thần kinh cổ 5 và cổ 6 là hay gặp nhất, thăm khám thường thấy yếu các cơ bị chi phối bởi các rễ thần kinh này (ví dụ: cơ delta, cơ nhị đầu, cơ bả vai,

trên bả vai, dây thần kinh cánh tay), đau hoặc mất cảm giác vùng vai và vùng ngoài cánh tay và cẳng tay và giảm phản xạ cơ nhị đầu và phản xạ cơ cánh tay. Có biểu hiện liệt cứng nếu có kèm theo bệnh tủy sống, đôi khi kèm theo tổn thương cột sau tủy sống hoặc giảm cảm giác ở chi dưới.

Chụp X quang cột sống cổ thấy chồi xương, hẹp gian đốt sống và có sự xâm lấn vào các gian đốt sống cổ, nhưng những thay đổi như vậy hay gặp ở người trung niên và có thể không liên quan tới biểu hiện cơ năng. Cần chụp cắt lớp hoặc chụp cộng hưởng từ để xác định chẩn đoán và loại trừ các nguyên nhân gây bệnh tủy sống.

Khi hạn chế vận động vùng cổ có thể dùng vòng đệm cố định để giảm đau. Điều trị phẫu thuật có thể là cần thiết để dự phòng bệnh tiến triển nặng hơn nếu thiếu sót thần kinh rõ ràng hoặc đau rễ thần kinh diễn tiến nặng, kéo dài và không đáp ứng các biện pháp bảo tồn.

TỔN THƯƠNG ĐÁM RỐI THẦN KINH CÁNH TAY VÀ THẮT LƯNG

Bệnh đám rối thần kinh cánh tay

Bệnh đám rối thần kinh cánh tay có thể xảy ra tự phát, đôi khi liên quan đến một số bệnh hoặc các yếu tố không đặc hiệu. Những trường hợp khác tổn thương đám rối thần kinh cánh tay có thể do chấn thương hoặc do những bất thường bẩm sinh, do khối u hoặc do các tác nhân vật lý. Ít gặp những tổn thương có tính gia đình.

Bệnh tổn thương đám rối thần kinh cánh tay tự phát (teo cơ do đau dây thần kinh cánh tay) khởi phát là đau nhiều vùng vai, sau vài ngày yếu cơ, thay đổi phản xạ và rối loạn cảm giác vùng da chi trên do C5 và C6 chi phối. Các triệu chứng và dấu hiệu xảy ra thường ở một bên nhưng có thể cả hai bên, đôi khi có thể thấy nhược cơ bị ảnh hưởng. Rối loạn có liên quan tới chức năng của rễ thần kinh cột sống cổ bị tổn thương hoặc phần của đám rối thần kinh cánh tay, nhưng các nguyên nhân chính xác không được biết rõ. Sự hồi phục các rối loạn xảy ra trên vài tháng nhưng không hồi phục hoàn toàn. Chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Hội chứng sườn cổ

Ép các rễ thần kinh C8 và T1 hoặc thân đám rối thần kinh cánh tay do xương sườn cổ hoặc bó xơ phát sinh từ đốt sống cổ 7 dẫn đến yếu cơ và nhược cơ bàn tay, đặc biệt ở ngón cái, kèm theo đau và tê bì hai ngón tay giữa và

đầu xương trụ giữa hai bàn tay và cẳng tay. Động mạch dưới đòn có thể bị chèn ép và cần làm test Adson để chẩn đoán rối loạn này, mạch quay nhỏ hoặc bị tắc ở bên bị ảnh hưởng khi bệnh nhân hít sâu ở tư thế ngồi và quay đầu sang một bên. Làm điện cơ đồ, những biện pháp thăm dò về dẫn truyền thần kinh giúp xác định chẩn đoán. Chụp X quang đôi khi thấy xương sườn cổ hoặc thấy sự phát triển ngang của đốt sống cổ 7, nhưng những biểu hiện bình thường cũng không loại trừ có thể có những bó xơ vùng cổ.

Điều trị tổn thương bằng cách cắt bỏ xương sườn hoặc bó xơ.

Tổn thương đám rối thần kinh thắt lưng

Tổn thương đám rối thần kinh thắt lưng có thể liên quan đến các bệnh như đái tháo đường, ung thư, hoặc những rối loạn gây chảy máu hoặc liên quan đến chấn thương. Đôi khi cũng xảy ra tự phát giống như tổn thương đám rối thần kinh cánh tay tự phát. Đau và yếu cơ có khuynh hướng rõ rệt hơn các triệu chứng cảm giác. Sự phân bố triệu chứng và dấu hiệu phụ thuộc vào mức độ và kiểu tổn thương thần kinh.

RỐI LOẠN DẪN TRUYỀN THẦN KINH CƠ

1. BỆNH NHƯỢC CƠ NẶNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Yếu cơ vân hay gặp gây các triệu chứng như: song thị, sụp mi và khó nuốt.
- Khi vận động làm tăng biểu hiện yếu cơ bị ảnh hưởng
- Điều trị kháng cholinesterase tác dụng ngắn làm cải thiện nhược cơ.

Nhận định chung

Bệnh nhược cơ nặng xảy ra ở mọi lứa tuổi, đôi khi liên quan đến u tuyến ức hoặc nhiễm độc tuyến giáp cũng như trong viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ. Bệnh phổ biến nhất ở phụ nữ trẻ có HLA- DR3; nếu có u tuyến ức thường hay gặp ở nam giới có tuổi. Khởi phát thường âm thầm nhưng những rối loạn này tự bộc lộ khi có nhiễm trùng trùng hợp và dẫn tới các triệu chứng trầm trọng. Biểu hiện nặng của bệnh có thể xảy ra trước kỳ kinh và trong hoặc một thời gian ngắn sau khi có thai.

Các triệu chứng là do các mức độ khác nhau của sự tắc nghẽn dẫn truyền thần kinh cơ mà nguyên nhân do tự kháng thể gắn vào các receptor acetylcholin, có thể thấy ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh này và vai trò chủ yếu trong giảm số lượng các receptor acetylcholin chức năng... Ngoài ra, còn có hoạt động miễn dịch tế bào chống lại các receptor. Về mặt lâm sàng có yếu cơ, mệt mỏi... các cơ bị ảnh hưởng như cơ vận nhãn, các cơ do các dây thần kinh sọ chi phối như cơ nhai, cơ mặt, cơ hầu họng, cơ hô hấp và cơ chi cũng có thể bị ảnh hưởng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có biểu hiện sụp mi, song thị, khó nhai và khó nuốt, khó thở, yếu chi, hoặc phối hợp các triệu chứng này. Yếu cơ có thể chủ yếu khu trú ở nhóm cơ, đặc biệt các cơ vận nhãn, hoặc có thể yếu toàn thân. Các triệu chứng thường thay đổi về cường độ trong ngày và sự biến đổi này có xu hướng tái phát tự phát dài hơn và thuyên giảm kéo dài trong vài tuần. Tuy nhiên, rối loạn diễn biến chậm và có thể gây tử vong do biến chứng hô hấp như viêm phổi hít.

Khám lâm sàng xác định yếu cơ và tình trạng dễ mệt của các cơ bị ảnh hưởng. Hầu hết các bệnh nhân có yếu cơ vận nhãn dẫn đến liệt mắt và sụp mi. Các triệu chứng này thường không đối xứng. Phản xạ đồng tử bình thường, các cơ chi phối bởi hành tủy và cơ chi thường yếu với những kiểu rối loạn khác nhau. Hoạt động chống đỡ của các cơ bị ảnh hưởng sẽ làm tăng yếu cơ hơn và thuyên giảm sau khi nghỉ ngơi. Cảm giác bình thường và thường không thay đổi phản xạ.

Chẩn đoán có thể xác định bằng sự đáp ứng tốt với cholinesterase tác dụng ngắn. Có thể dùng edrophonium tiêm tĩnh mạch liều 10 mg (1 ml), bắt đầu dùng 2 mg sau đó duy trì 8 mg trong 30 giây nếu liều test dung nạp tốt; Ở bệnh nhân nhược cơ, sức mạnh của cơ sẽ được cải thiện rõ rệt và kéo dài khoảng 5 phút. Cách khác, dùng neostigmin 1,5 mg tiêm bắp cho đáp ứng trong khoảng 2 giờ; cần chuẩn bị sẵn atropin sulfat (0,6 mg) để khống chế các tác dụng phụ cường phó giao cảm (muscarinic).

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang lồng ngực thẳng, nghiêng và CT scan để phát hiện u tuyến ức kèm theo, tuy nhiên vẫn không loại trừ được khả năng này khi các hình ảnh thu được là bình thường.

C. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Thử nghiệm sinh lý điện cơ nếu có biểu hiện đáp ứng cơ giảm dần trước các kích thích lặp lại với tần số 2- 3 Hz thì chứng tỏ có rối loạn dẫn truyền thần kinh - cơ. Cũng có thể phát hiện được bất thường đó ở những cơ khỏe về mặt lâm sàng nhờ một số nghiệm pháp kích thích. Ghi điện cơ đồ qua kim đối với các cơ bị ảnh hưởng cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa các cá thể về hình dạng và biên độ điện thế đơn vị vận động. Điện cơ đồ sợi đơn biểu hiện bằng tăng sự biến thiên. Khoảng cách thời gian giữa hai điện thế hoạt động của sợi cơ trong cùng một đơn vị vận động.

Một phương pháp khác để chẩn đoán labo đối với bệnh nhược cơ nặng mà ngày càng được sử dụng nhiều đó là xét nghiệm huyết thanh tìm sự tăng kháng thể kháng receptor (thụ thể) của acetylcholin. Nó có độ nhạy khoảng 80- 90%.

Điều trị

Trong điều trị cần tránh dùng các thuốc làm nặng bệnh cảnh nhược cơ (như các kháng sinh nhóm aminoglycosid). Các thuốc kháng cholinesterase có tác dụng làm giảm triệu chứng mà không ảnh hưởng đến diễn biến của bệnh; dùng neostigmin, pyridostigmin hoặc có thể dùng cả hai. Liều lượng tùy thuộc tình trạng bệnh nhân. Liều neostigmin thường dùng: 7,5- 30 mg (trung bình 15 mg) x 4 lần/ngày. Đối với pyridostigmin: 30 - 180mg (trung bình 60 mg) x 4lần/ngày. Quá liều có thể làm tăng nhất thời triệu chứng yếu cơ, khi đó dùng edrophonium tiêm tĩnh mạch có thể đáp ứng hoặc không.

Phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức thường làm giảm triệu chứng và làm bệnh thuyên giảm. Do vậy tất cả bệnh nhân dưới 60 tuổi cần được xem xét để phẫu thuật, trừ khi yếu cơ chỉ giới hạn ở các cơ ngoài nhãn cầu. Nếu bệnh mới khởi phát gần đây và tiến triển chậm, đôi khi có thể trì hoãn phẫu thuật khoảng 1 năm với hy vọng trong thời gian đó bệnh có thể thuyên giảm một cách tự nhiên.

Điều trị corticosteroid được chỉ định cho các bệnh nhân đáp ứng kém với các thuốc kháng cholinesterase và đã được mổ cắt tuyến ức. Liệu pháp này được áp dụng với các bệnh nhân nhập viện khi triệu chứng yếu cơ nặng lên. Nếu triệu chứng đã ổn định sau 2- 3 tuần hoặc duy trì được sự cải thiện đều đặn thì có thể cho bệnh nhân tiếp tục điều trị ngoại trú. Corticosteroid dùng cách ngày thường dung nạp tốt hơn nhưng nếu vào ngày không dùng thuốc triệu chứng yếu cơ nặng lên thì cần dùng hàng ngày. Liều lượng được xác định tùy theo bệnh nhân nhưng từ liều cao lúc ban đầu (ví dụ prednison 60- 100 mg) có thể giảm dần đến mức duy trì thấp hơn khi có đáp ứng tốt.

Tuy nhiên, việc ngừng thuốc hoàn toàn sẽ có khó khăn. Điều trị bằng azathioprin cũng có thể có hiệu quả, liều thông thường 2- 3 mg/kg/ngày dùng đường uống. Liều đầu tiên cần cho thấp hơn.

Ở những bệnh nhân liệt nặng mà các điều trị thông thường hoặc là không đáp ứng hoặc bị chống chỉ định thì phương pháp thay thế huyết tương (plasmapheresis) hoặc dùng immunoglobulin đường tĩnh mạch có thể cho kết quả tốt. Liệu pháp này cũng có tác dụng làm ổn định bệnh trước phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức hoặc trong những cơn bệnh kịch phát.

2. HỘI CHỨNG NHƯỢC CƠ (hội chứng Lambert- Eaton)

Hội chứng nhược cơ có thể kết hợp với ung thư biểu mô tế bào nhỏ và đôi khi xuất hiện trước khi ung thư được chẩn đoán và cũng thỉnh thoảng xảy ra cùng với một số bệnh tự miễn khác. Có sự giảm giải phóng acetylcholin trước mỗi xung động thần kinh dẫn đến yếu cơ, đặc biệt là các cơ phía gốc chi. Tuy nhiên, không giống như trong bệnh nhược cơ gravis, sức mạnh cơ lại được tăng lên dần dần cùng với sự duy trì co cơ. Có thể xác định chẩn đoán nhờ sinh lý điện cơ, trong đó đáp ứng của cơ trước kích thích thần kinh tăng lên đáng kể nếu thần kinh chi phối đó bị kích thích lặp đi lặp lại với tần số cao, ngay cả ở các cơ không bị ảnh hưởng trên lâm sàng cũng có hiện tượng đó.

Điều trị bằng thay thế huyết tương và thuốc ức chế miễn dịch (prednison và azathioprin) có thể cải thiện cả về lâm sàng và sinh lý điện cơ, cộng thêm với các liệu pháp điều trị ung thư nếu có. Prednison thường dùng với liều ban đầu 60- 80 mg/ngày; azathioprin 2mg/kg/ngày chia làm nhiều lần. Guanidin hydrochlorid đôi khi có tác dụng với những bệnh nhân nhược cơ nặng không hoạt động được. Liều lượng 25- 50 mg/kg/ngày chia nhiều lần. Thuốc có tác dụng phụ là ức chế tủy xương. Đáp ứng với điều trị bằng các thuốc kháng cholinesterase (như pyridostigmin, neostigmin) đơn thuần hay phối hợp với guanidin là rất khác nhau, tùy từng trường hợp.

3. BỆNH NGỘ ĐỘC THỊT (ngộ độc clostridium botulinum)

Độc tố vi khuẩn Clostridium botulınumngăn cản sự giải phóng acetylcholin tại điểm nối thần kinh- cơ và các synap của hệ thần kinh tự động. Ngộ độc

thịt thường xảy ra sau khi ăn thức ăn đóng hộp bị nhiễm mầm bệnh (nha bào C.botulinum). Cần phải nghĩ đến ngộ độc thịt khi xuất hiện yếu cơ nặng, đột ngột với mức độ yếu dao động ở một bệnh nhân trước đó khỏe mạnh. Triệu chứng khởi phát trong vòng 72 giờ sau khi ăn phải thức ăn có độc tố và có thể tiến triển trong vài ngày.

Lâm sàng điển hình gồm có nhìn đôi, sụp mi, yếu cơ mặt, khó nuốt và nói giọng mũi; sau đó là dấu hiệu khó thở, yếu cơ các chi xuất hiện cuối cùng. Một đặc trưng khác là nhìn mờ (với đồng tử giãn không đáp ứng ánh sáng), có thể có các dấu hiệu khô miệng, táo bón (liệt ruột) và hạ huyết áp tư thế. Cảm giác không bị ảnh hưởng và phản xạ gân xương bình thường trừ khi các cơ bị ảnh hưởng quá yếu.

Khi nghi ngờ ngộ độc thịt cần phải báo cho cơ quan y tế địa phương và gửi một mẫu huyết thanh bệnh nhân cùng với thức ăn nghi nhiễm khuẩn (nếu có thể) tới một cơ sở xét nghiệm để xác định độc tố. Nghiên cứu sinh lý điện cơ với những kích thích lặp lại với tần số cao, có giá trị giúp chẩn đoán khi đáp ứng cơ tăng dần về biên độ.

Bệnh nhân cần được nhập viện để sẵn có phương tiện hô hấp hỗ trợ khi cần thiết. Điều trị bằng huyết thanh kháng độc tố sau khi thử phản ứng chứng tỏ không có dị ứng với huyết thanh ngựa. Đôi khi có thể cải thiện triệu chứng nhược cơ bằng guanidin hydrochlorid (25- 50 mg/kg/ngày chia nhiều lần), thuốc có tác dụng làm tăng giải phóng acetylcholin ở các tận cùng thần kinh. Các thuốc kháng chloninesterase không có tác dụng. Dùng hô hấp hỗ trợ và các điều trị triệu chứng khác khi cần thiết.

Các thông tin bổ sung được nói đến ở chương 16.

4. CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID

Các kháng sinh nhóm aminoglycosid (ví dụ như gentamicin) có thể gây ra biểu hiện lâm sàng giống như trong ngộ độc thịt bởi chúng ức chế sự giải phóng acetylcholin từ các tận cùng thần kinh. Tuy nhiên các triệu chứng giảm đi nhanh khi thuốc được đào thải ra khỏi cơ thể. Các kháng sinh này đặc biệt có hại với những bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ trước đó, vì vậy cần hết sức tránh dùng cho các bệnh nhân nhược cơ nặng

CÁC RỐI LOẠN BỆNH LÝ CƠ

Các chứng loạn dưỡng cơ (muscular dystrophies)

Là những rối loạn mang tính di truyền được đặc trưng bởi tình trạng yếu và teo cơ dần dần. Chúng được phân loại dựa vào phương thức di truyền, tuổi phát bệnh và đặc trưng lâm sàng như mô tả trong bảng 7- 6. Trong loạn dưỡng cơ Duchenne, tình trạng giả quá sản (phì đại) của một số cơ (thường xảy ra ở bắp chân) trong một vài giai đoạn bệnh. Thường kèm theo chậm phát triển trí tuệ, có thể có dị dạng xương và co rút cơ (do xơ hóa), hoặc có ảnh hưởng tim. Nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh bệnh nhân loạn dưỡng cơ thường tăng, đặc biệt là thể Duchenne và Becker, ngoài ra cũng tăng nhẹ trong loạn dưỡng Erb (loạn dưỡng đai vai- đai hông). Điện cơ đồ giúp xác định nguyên nhân của yếu cơ là do bệnh lý cơ hay do thần kinh. Tương tự, xét nghiệm mô bệnh học mẫu sinh thiết giúp xác định rằng yếu cơ là do tổn thương cơ tiên phát, đồng thời phân biệt nhiều loại bệnh cơ khác nhau.

Bảng 7- 6. Các chứng loạn dưỡng cơ

Thể	Kiểu di truyền	Tuổi phát bệnh (năm)	Vị trí biểu hiện	Tiên lượng
Duchenne	Lặn, liên kết NST-X	1 - 5	Cơ vùng đai chậu, sau đó đai vai, muộn hơn ở các chi, cơ hô hấp	Tiến triển nhanh, chết trong vòng 15 năm sau khi phát bệnh
Becker	Lặn, liên kết NST-X	5 - 25	Cơ vùng khung chậu, đai vai	Tiến triển chậm, có thể sống bình thường
Erb (đai vai-hông)	Lặn, NST thường (có thể trội lẻ tẻ)	10 - 30	Bắt đầu ở đai vai, đai hông sau đó lan ra các vùng khác	Mức nặng nhẹ và tốc độ tiến triển khác nhau. Có thể tàn phế ở khoảng giữa đời sống
Mặt - bả vai - cánh tay	Trội, NST thường	Bất kỳ tuổi nào	Bắt đầu ở mặt, đai vai sau đó đai hông và các vùng khác	Tiến triển chậm, giảm nhẹ khả năng hoạt động. Thường sống bình thường
Ngọn chi	Trội, NST thường (có thể lặn)	40 - 60	Khởi phát ở cơ ngọn chi sau đó mới đến gốc chi	Tiến triển chậm
Mắt	Trội, NST thường (có thể lặn)	Bất kỳ (thường từ 5-30)	Các cơ ngoài nhãn cầu (cơ vận nhãn). Có thể yếu nhẹ mặt, cổ, cánh tay.	
Mắt - hầu	Trội, NST thường	Bất kỳ	Giống như thể mắt nhưng kèm khó nuốt	

Trong loạn dưỡng Duchenne người ta đã nhận biết được có tổn thương di truyền trên cánh ngắn của NST- X. Gen bị ảnh hưởng là gen chịu trách nhiệm mã hóa một protein tên là dystrophin, lượng protein này bị giảm đi rõ rệt hay thiếu hẳn trong tế bào cơ của bệnh nhân thể này.

Trong loạn dưỡng Becker, nồng độ dystrophin nói chung bình thường nhưng có sự biến đổi về chất.

Hiện nay có thể chẩn đoán sớm được loạn dưỡng Duchene từ thời kỳ phôi thai nhờ phân tích di truyền ở khoảng 90% số phụ nữ mang thai. Ở giai đoạn muộn của thai kỳ, phân tích gen được thực hiện bằng các phương tiện dò tìm ADN trong các mảnh mô chết thu được qua chọc ối. Gần đây gen bệnh gây ra loạn dưỡng thể mặt- vai- tay (facio-scapulohumeral dystrophy) cũng đã được định vị trên cánh dài của NST số 4. Các sai lạc về di truyền đã được mô tả nhưng người ta chưa xác định được sản phẩm của gen bất thường này là gì.

Các chứng loạn dưỡng cơ không có điều trị đặc hiệu, điều quan trọng là cần khuyến khích bệnh nhân hoạt động càng gần như người bình thường càng tốt, tránh nằm nghỉ lâu trên giường vì sự không hoạt động làm cho bệnh nặng thêm. Vật lý trị liệu và các phương pháp chỉnh hình có thể áp dụng để giải quyết các dị dạng xương và co rút cơ.

Loạn dưỡng cứng cơ (Myotonic Dystrophy)

Loạn dưỡng cứng cơ là bệnh lý tiến triển chậm và di truyền gen trội, thường biểu hiện ở tuổi trung niên (sau 30 đến 50 tuổi), nhưng đôi khi xuất hiện từ nhỏ. Bất thường di truyền đã được xác định trên cánh dài NST số 19. Loạn trương lực gây ra cứng cơ, biểu hiện rõ sau khi bệnh nhân co các cơ bị ảnh hưởng và phải mất một thời gian để giãn cơ trở lại. Có thể kiểm nghiệm trên lâm sàng bằng cách bảo bệnh nhân nắm chặt tay lại sau đó bệnh nhân sẽ gặp khó khăn để duỗi ra, hoặc khi gõ lên phần bụng cơ thì sự giãn cơ cũng bị trì hoãn một cách rõ rệt. Bên cạnh đó còn có biểu hiện yếu cơ và teo cơ ở mặt, cơ ức đòn chũm và ở ngọn chi, có thể kèm theo đục thủy tinh thể, rụng tóc, tinh hoàn bất sản (teo), đái tháo đường, các bất thường về tim, trí tuệ giảm sút... Ghi điện cơ đối với các cơ bị ảnh hưởng cho thấy có sự phóng điện loạn trương lực đi kèm với các biến đổi khác gợi ý bệnh cơ. Tình trạng loạn trương lực có thể được điều trị bằng quinin sulfat (300- 400 mg x 3 lần/ngày); procainamid 0,5- 1 g x 4 lần/ngày hoặc phenitoin (100 mg x 3 lần/ngày). Ngoài ra gần đây người ta còn dùng tocanid và mexiletin. Trong loạn dưỡng cứng cơ, phenitoin thường được lựa chọn vì thuốc này có ít tác dụng phụ trên sự dẫn truyền cơ tim. Điều trị không có tác dụng trên sự yếu cơ cũng như quá trình diễn biến của bệnh.

Loạn trương lực cơ bẩm sinh (Myotonia Congenita)

Chứng loạn trương lực cơ bẩm sinh thường được di truyền theo tính trạng trội. Gen bệnh có thể nằm trên cánh dài NST số 7. Tình trạng loạn trương lực cơ lan tỏa (không kèm yếu cơ) thường xuất hiện từ khi sinh nhưng triệu chứng vài năm sau mới biểu hiện. Bệnh nhân bị cứng cơ (stiffness) tăng lên khi lạnh và khi không vận động, giảm đi khi vận động. Phì đại cơ (đôi khi gặp) cũng là một đặc trưng lâm sàng.

Ngoài ra còn có một dạng di truyền gen lặn có thời điểm phát bệnh muộn hơn, yếu cơ nhẹ và bất sản vùng ngọn chi. Điều trị bằng quinin sulfat, procainamid, tocainid hoặc phenitoin như trong loạn dưỡng cứng cơ.

Viêm đa cơ và viêm da cơ (xem chương 18 tập I)

Viêm cơ thể vùi (Inclusion body myositis)

Chưa rõ nguyên nhân, bệnh khởi phát không rõ rệt, thường sau tuổi trung niên. Triệu chứng yếu cơ tiến triển dần dần, bắt đầu ở chân, sau đó ở tay, chủ yếu là các cơ phía gốc chi, các cơ ở ngọn chi thường chỉ bị ảnh hưởng nhẹ. Nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh có thể tăng hoặc bình thường. Xác định chẩn đoán bằng sinh thiết cơ. Không giống như đối với viêm đa cơ, liệu pháp corticosteroid trong bệnh này thường không có kết quả.

Bệnh cơ ty lạp thể (Mitochondrial myopathies)

Các bệnh cơ ty lạp thể là một nhóm các rối loạn có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Xét nghiệm mô bệnh học với phương pháp nhuộm Gomori cải tiến cho hình ảnh tổn thương đặc trưng, trong đó có sự lắng đọng các ty lạp thể bất thường. Bệnh nhân có thể có triệu chứng liệt tăng dần các cơ vận nhãn hay yếu các chi, tăng lên khi vận động. Một số bệnh nhân khác lại có biểu hiện rối loạn chức năng thần kinh trung ương như động kinh thể giật cơ (động kinh giật cơ, hội chứng sợi đỏ lộn xộn - myoclonic epilepsy, ragged red fiber syndrome: MERRF) hoặc có sự kết hợp giữa bệnh lý cơ, bệnh lý não, nhiễm toan do ứ đọng acid lactic và những cơn giả đột quỵ (myophathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS). Những rối loạn này là do có những bất thường riêng biệt trong cấu trúc ADN của ty lạp thể (xem thêm chương 17 tập I).

Bệnh lý cơ trong một số rối loạn khác

Bệnh có thể gặp ở các bệnh nhân có giảm kali huyết mạn tính, bệnh nội tiết hoặc đang dùng các thuốc như corticosteroid, chloroquin, colchicin emetin, acid aminocaproic, lovastatin, hoặc các thuốc gây thải kali. Hiện tượng yếu cơ chủ yếu khu trú ở gốc chi, nồng độ creatin kinase huyết thanh nói chung bình thường ngoại trừ trường hợp có thiểu năng giáp hay trong một số bệnh nhiễm độc. Cần điều trị các nguyên nhân kể trên. Chứng nghiện rượu trường diễn cũng gây ra bệnh lý cơ,trong đó hiện tượng hoại tử cơ (có thể hồi phục) xảy ra ngay sau cơn ngộ độc rượu cấp.

Viêm cơ có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng penicillamin; loạn trương lực có thể do diazocholesterol hay clofibrat. Một số thuốc giãn cơ như sunfamethonium , thuốc chẹn β giao cảm, (như propranolol, fenoterol, ritodrin và cả một số thuốc lợi tiểu đều có khả năng làm nặng (hoặc nhờ đó phát hiện được) tình trạng loạn trương lực tồn tại trước đó.

HỘI CHỨNG LIỆT CHU KỲ (periodic paralysis syndrome)

Liệt chu kỳ xảy ra có tính chất gia đình (di truyền trội). Các cơn bệnh biểu hiện bằng cơ yếu nhẽo hoặc liệt trương lực cơ bình thường ở giữa các cơn thường kết hợp với nồng độ kali máu bất thường.

Thể giảm kali huyết (hypoxalemic periodic paralysis) đặc trưng bởi những cơn liệt thường xảy ra vào lúc thức dậy, sau vận động hay sau khi ăn quá no và có thể kéo dài vài ngày. Bệnh nhân cần tránh vận động quá mức và ăn với chế độ ít muối, ít đường bột, đồng thời có thể dùng acetazolamid 250- 750 mg/ngày để đề phòng cơn tái phát. Khi cơn bệnh đang diễn ra, cắt cơn bằng kali chlorid (KCl) dùng đường uống hoặc nhỏ giọt (miễn là theo dõi được điện tâm đồ và chức năng thận bình thường. Ở thanh niên Châu Á, hội chứng này thường đi kèm hội chứng cường giáp, điều trị là cần điều chỉnh nội tiết trước và phòng cơn tái phát sau đó.

Ở thể tăng kali huyết (hyperkalemic periodic paralysis) các cơn bệnh cũng có xu hướng xảy ra sau khi vận động nhưng thường chỉ diễn ra trong vòng 1 giờ. Cắt triệu chứng bằng calci gluconat (1- 2g tiêm tĩnh mạch) hoặc lợi tiểu tĩnh mạch (furosemid 20- 40 mg), glucose (hay glucose kèm insulin). Để phòng tái phát bằng acetazolamid hoặc clorothiazid dùng hàng ngày. Một số nghiên cứu di truyền cho thấy rằng các gia đình có kiểu rối loạn này có thể liên quan đến đột biến gen chi phối kênh vận chuyển natri, gen này nằm trên cánh dài NST số 17. Khi *liệt chu kỳ có kali huyết bình thường* (normokalemic periodic paralysis) thì biểu hiện lâm sàng cũng giống như thể tăng kali huyết, chỉ khác là nồng độ kali huyết tương vẫn duy trì ở mức bình thường. Điều trị bằng acetazolamid.

Rối loạn tâm thần 8

BS. Stuart J. Eisendrath; BS. Jonathan E. Lichtmaches
TS. Nguyễn Sinh Phúc

Rối loạn tâm thần là những tổn thương chức năng do rối loạn của một hoặc nhiều yếu tố có liên quan với nhau: (1) chức năng sinh học, (2) thích ứng tâm lý cơ năng, (3) hành vi tập thành và (4) điều kiện môi trường và xã hội. Mặc dù tình huống lâm sàng ở từng thời điểm cho thấy lĩnh vực rối loạn chức năng chủ yếu song chế độ chăm sóc phù hợp đối với người bệnh đòi hỏi phải tiếp cận đánh giá đúng mức tất cả các yếu tố.

Chức năng sinh học

Những rối loạn tâm thần có nguồn gốc sinh học có thể là thứ phát sau một bệnh cơ thể nhất định hoặc do những rối loạn sinh hoá ở não. Có rất nhiều rối loạn tâm thần (ví dụ loạn thần, trầm cảm, hoang tưởng, sảng, lo âu) cũng như các triệu chứng không đặc trưng do bệnh thuộc thể não hoặc bắt nguồn từ mất cân bằng trao đổi chất ở não do một bệnh nào đó, do rối loạn sinh hoá (thường là rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh), suy dinh dưỡng hoặc tác nhân độc.

Chức năng dẫn truyền thần kinh có liên quan đến đa số các rối loạn tâm thần. Thiếu hụt cholin có trong một số dạng sa sút trí tuệ, mất cân bằng adrenalin đóng vai trò quan trọng trong một số bệnh loạn thần. Những cơ chế của serotonin giữ vị trí đáng kể trong các rối loạn cảm xúc, kích động, tự kỷ, các rối loạn lo âu, đặc biệt là những rối loạn ám ảnh cưỡng chế.

Kém thích ứng tâm lý cơ năng

Kém thích ứng tâm lý cơ năng liên quan đến những biến đổi tâm lý bên trong và thường được điều trị bằng liệu pháp tâm lý. Có rất nhiều dạng liệu pháp tâm lý: động viên, phân tích, nhận thức, thuyết phục, giáo dục hoặc kết hợp một số phương pháp với nhau. Ngoài ra chiều sâu, khoảng thời gian, cường độ và tần suất của các buổi liệu pháp tâm lý cũng khác nhau.

Hành vi tập thành

Hành vi tập thành là một phần của cơ chế sinh bệnh trong tất cả các rối loạn tâm thần. Ví dụ, trong rối loạn cơ thể, người bệnh có thể hiểu được

rằng bị yếu, mệt là cách duy nhất để được quan tâm chú ý. Việc thay đổi củng cố dương tính như vậy mang tính quyết định đối với thay đổi hành vi. Các rối loạn nhân cách cũng là những ví dụ về sai lầm trong việc tiếp nhận, học tập những mô hình hành vi phù hợp với xã hội xung quanh.

Điều kiện môi trường và xã hội

Các yếu tố môi trường và xã hội luôn được coi là những yếu tố quan trọng sống còn trong sự cân bằng tâm thần ở mỗi cá nhân. Không có sự va chạm với môi trường thì cũng không có bệnh được xã hội thừa nhận. Những nhu cầu cấp bách của cuộc sống hàng ngày thúc đẩy sự phát triển của nhân cách ổn định song cũng thúc đẩy những biến đổi lệch chuẩn. Sự ảnh hưởng của sắc tộc đang thay đổi dẫn đến thay đổi quan niệm hành vi nào được chấp nhận và hành vi nào bị coi là lệch lạc. Thái độ văn hoá và các mối lo ngại cũng đóng vai trò then chốt trong việc tiếp nhận bệnh và việc chữa trị. Những thay đổi trong cách thức làm việc của cha mẹ cũng như trong học hành và trong cách thức lao động của những người mới trưởng thành tạo nên sự phức tạp và nhìn chung làm kéo dài thời gian phụ thuộc gia đình cũng như tăng thêm stress ở mỗi gia đình.

ĐÁNH GIÁ TÂM THẦN

Chẩn đoán tâm thần dựa trên những nguyên tắc đã được xác lập về thăm khám và nắm rõ tiền sử kỹ lưỡng. Tất cả những gì ảnh hưởng tới cuộc sống của cá nhân đều phải được xác định và điều này chỉ có thể được thực hiện nếu như việc thăm khám gồm hỏi tiền sử; tình trạng tâm thần; các tình trạng y tế (bao gồm cả các thuốc); và tất cả các yếu tố môi trường văn hoá và xã hội tương ứng, ảnh hưởng đến cá nhân.

Phỏng vấn

Mỗi tiền sử tâm thần phải bao gồm các điểm sau đây: (1) sự phàn nàn của người bệnh; (2) bệnh hiện tại hoặc diễn biến của các triệu chứng; (3) những dấu hiệu thần kinh thực vật như nhu cầu tình dục, sự ngon miệng, ngủ; (4) những rối loạn trước đây và thực chất của nó, thời gian điều trị; (5) tiền sử gia đình - đặc biệt lưu ý đến khía cạnh di truyền và những ảnh hưởng của gia đình; (6) tiền sử bản thân - sự phát triển thời nhỏ, sự thích ứng thời kỳ thanh thiếu niên, trình độ văn hoá và cách thức ứng xử ở tuổi trưởng thành; (7) chức trách hiện tại, chú ý đến chức trách nghề nghiệp, xã hội, đào tạo và các lĩnh vực nghiệp dư; và (8) tiền sử về sử dụng rượu và các thuốc khác.

Thường cũng rất cần phải khai thác những thông tin bổ sung từ phía gia đình. Phỏng vấn gia đình về ứng xử của người bệnh với những người khác cũng có thể cung cấp thông tin quan trọng cho chẩn đoán, thậm chí có thể làm sáng tỏ bản chất của vấn đề và giúp cho cách tiếp cận điều trị phù hợp.

Khi có bất kỳ bằng chứng nào hoặc có nguy cơ cao về rối loạn hoạt động nhận thức thì phải khám tình trạng tâm thần thật đầy đủ và chi tiết. Khám tình trạng tâm thần gồm các mục sau: (1) Bên ngoài: chú ý đến kiểu quần áo hoặc trang điểm khác thường. (2) Hoạt động và hành vi: dáng đi, điệu bộ, giữ thăng bằng khi đi v.v.... (3) Cảm xúc: sự thể hiện cảm xúc bên ngoài ví dụ như trầm cảm, giận dữ, phấn chấn, sợ hãi hoặc không có phản ứng cảm xúc. (4) Khí sắc: những cảm giác và những biểu hiện tình cảm mà người bệnh kể lại. (5) Ngôn ngữ: mạch lạc, tự phát, phát âm, miễn cưỡng trả lời, thời gian đáp lại. (6) Nội dung tư duy: liên tưởng, phân tán, ám ảnh, trầm cảm hoá, hoang tưởng, ảo giác, ý tưởng paranoid, biểu hiện giận dữ, sợ hãi hoặc các biểu hiện bất thường khác, ý tưởng tự sát hoặc giết người. (7) Nhận thức: (a) định hướng bản thân, thời gian, không gian, hoàn cảnh xung quanh; (b) trí nhớ dài hạn và ngắn hạn, khả năng tái hiện; (c) khả năng tính toán và nhắc lại dãy số (nhắc xuôi được 6 số là bình thường), các phép tính có 7 hoặc 3 chữ số; (d) vốn kiến thức chung (ai là tổng thống, các bang, quãng đường, sự kiện); (e) khả năng trừu tượng hoá, thường trắc nghiệm với các câu tục ngữ phổ biến hoặc với những từ cùng nghĩa và trái nghĩa (ví dụ sự giống nhau và khác nhau giữa nói dối và thiếu sót); (f) khả năng gọi tên, đọc và viết những tên và vật trong bài trắc nghiệm; (g) chức năng tâm thần - vận động, bao gồm sự kết hợp giữa khả năng hiểu và trình bày lại cách làm bài tập (ví dụ "Hãy nói cho tôi rõ cách ném quả bóng như thế nào"); (h) khả năng tái hiện các cấu trúc hình học (ví dụ hình bình hành, các diện tích giao nhau); và (i) sự phân biệt bên phải bên trái. (8) Phán đoán những vấn đề mang tính kinh nghiệm chung như cần phải làm gì khi một người hết thuốc. (9) Thấu hiểu bản chất và mức độ kéo dài của những khó khăn hiện thời và hậu quả của nó đối với cuộc sống hàng ngày của người bệnh.

Các trắc nghiệm nhận thức dạng như test rút gọn tình trạng tâm thần được tính điểm theo từng câu trả lời đúng. Tối đa là 30 điểm (dưới 27 điểm nghi ngờ là thực tổn). Ngoài ra cũng có những trắc nghiệm nhận thức chuyên biệt bởi lẽ nhiều người bệnh vẫn còn khả năng che dấu được những khuyết tật trong giao tiếp thông thường.

Khám tâm thần phải bao gồm cả việc xác lập đầy đủ tiền sử và khám thực thể (đặc biệt lưu ý đến khám thần kinh) cũng như các xét nghiệm cận lâm sàng và những xét nghiệm chuyên biệt khác. Bệnh thực thể cũng có thể biểu hiện như bệnh tâm thần và ngược lại.

Các trợ giúp chẩn đoán chuyên biệt

Có nhiều test và quy trình đánh giá phù hợp, có thể được sử dụng nhằm khẳng định, làm sáng tỏ ấn tượng chẩn đoán ban đầu.

A. Test tâm lý

Test do các nhà tâm lý thực hiện nhằm đo trí tuệ và chức năng nhận thức, cung cấp thông tin về nhân cách, cảm giác chủ quan, tâm thần - cơ năng và bệnh lý tâm thần; phân biệt những vấn để tâm thần với thực tổn. Tương tự như các test khác trong y học, các test này rất có ích cho những vấn đề chẩn đoán nhưng có thể là tốn kém không cần thiết

1. Test đối tượng

Những test này nhằm so sánh lượng giá với mẫu chuẩn

a. Test trí tuệ

Test trí tuệ được dùng nhiều nhất là test trí tuệ Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Sacle - Reviced - WAIS-R). Kết quả của test cho phép đánh giá không chỉ IQ mà cả sự thoái triển trí tuệ (nếu có)

b. Thống kê nhân cách đa pha Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI)

MMPI là một test dựa trên kinh nghiệm để đánh giá nhân cách và những biến đổi tâm thần. Điểm của bệnh nhân được giải thích trong sự so sánh với dữ liệu về những người khác với cùng kiểu đáp ứng với đánh giá thay đổi tâm thần

c. Các công cụ sàng lọc

Những test này bao gồm bộ câu hỏi trầm cảm Beck (Beck Depression Inventoy) nhằm xác định mức độ rối loạn cảm xúc và test hưng - trầm cảm ban đầu, đo một cách rộng rãi những nhận xét của người bệnh và hỗ trợ chẩn đoán phân biệt.

d. Đánh giá tâm lý thần kinh

Những đánh giá này được thực hiện khi có biểu hiện thiếu hụt thực tổn nhưng cần phải xác định định khu giải phẫu và mức độ rối loạn chức năng

2.Test xuất chiếu

Đây là những test phi cấu trúc do vậy người bệnh trả lời theo cách tưởng tượng của mình. Test đặc biệt có công dụng trong việc xác định các rối loạn tâm thần và động cơ vô thức.

a. Chẩn đoán tâm lý Rorschach

Test bao gồm 10 vết mực để cung cấp những thông tin quan trọng về tâm lý - cơ năng và những sai lệch khác.

b. TAT (Thematic Apperception Test)

Test này sử dụng 20 bức tranh thể hiện con người trong các tình huống khác nhau nhăm đánh giá những xung đột liên nhân cách

B. Đánh giá thần kinh

Nhiều khi cần đến tư vấn, trong đó có thể sử dụng những test chuyên biệt. Chụp hình não có lợi cho việc xác định những bất thường cấu trúc ở những người có tiền sử và thăm khám chưa rõ ràng (ví dụ có những pha rối loạn phân li hoặc loạn thần không bình thường nhưng không giải thích được bằng sự lạm dụng thuốc). Chụp cộng hưởng từ (MRI) rất có giá trị để xác định ổ tổn thương và quá trình huỷ myelin và các bệnh thoái triển (ví dụ bệnh Huntington). Ghi điện não có tác dụng cho chẩn đoán các rối loạn có co giật và chẩn đoán phân biệt sảng với trầm cảm hoặc sa sút trí tuệ. Điển hình nhất đối với sảng là sóng chậm lan toả, trong khi đó trầm cảm hay sa sút trí tuệ lại không có những biến đổi như vậy. Phương pháp chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (Single Photon Emisson Computed Tomography - SPECT) cũng giống như PET, là kỹ thuật ghi hình của tia Gamma và cả hai đều cho hình ảnh cắt lớp hoạt động của não. SPECT rẻ hơn nhưng bất tiện hơn bởi lẽ độ phân giải hình ảnh thấp hơn và định lượng hoạt động cục bộ của não kém hơn.

Trình bày chẩn đoán

Chẩn đoán tâm thần phải dựa trên những cứ liệu dương tính từ những phương pháp đề cập ở trên. Nó không thể dựa trên một kết luận đơn thuần từ những dấu hiệu thực thể.

Sự đánh giá tâm thần một cách tỉ mỉ có giá trị chẩn đoán cũng như điều trị và phải được trình bày dễ hiểu nhất đối với cả các bác sĩ khác cũng như người bệnh và gia đình của họ

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Các phương pháp điều trị người bệnh tâm thần, theo cách hiểu rộng nhất, cũng giống như trong các chuyên khoa khác của y học. Ví dụ, bác sĩ nội khoa

điều trị người bệnh tim không chỉ bằng các phương tiện y khoa như thuốc trợ tim digitalis hay máy tạo nhịp tim mà còn phải sử dụng cả các kỹ thuật tâm lý nhằm thay đổi thái độ và hành vi, tiếp xúc xã hội và môi trường để hạn chế những ảnh hưởng có hại và cả các kỹ thuật hành vi nhằm thay đổi tập tính hành vi.

Bất kể phương pháp được sử dụng, điều trị phải nhằm vào đối tượng, có nghĩa là phải hướng vào đích. Điều này thường bao gồm: (1) tạo được sự hợp tác tích cực từ phía người bệnh; (2) xác định mục đích hợp lí và điều chỉnh kịp thời khi có sai sót; (3) nhấn mạnh đến hành vi dương tính (mục đích) để thay thế cho hành vi triệu chứng (vấn đề) (4) phác thảo phương pháp; và (5) ấn định khung thời gian (sau này có thể điều chỉnh)

Bác sĩ cần phải chống lại những áp lực mong muốn có kết quả tức thì. Trong hầu hết các trường hợp, điều trị tâm thần bao gồm cả sự tham gia tích cực của những người có vai trò quan trọng trong cuộc sống của người bệnh. Phải có thời gian bên người bệnh, tuy nhiên tần suất và khoảng thời gian mỗi buổi gặp phải linh hoạt và phải đáp ứng được cả về nhu cầu tâm lí cũng như khả năng tài chính của người bệnh. Sự hợp tác là sản phẩm cuối cùng của nhiều yếu tố, trong đó quan trọng nhất là tiếp xúc tốt, chú ý đến chi phí, chế độ liều lượng khi có chỉ định dùng thuốc. Thầy thuốc có thể làm cho tình trạng bệnh kéo dài thêm nếu như chỉ định không phù hợp. Khi đó người bệnh lại cho rằng vấn đề là do thuốc chưa đủ liều và cần phải được chỉ định liều cao hơn và đưa đến quan niệm càng sai lầm hơn.

Tư vấn tâm thần

Tất cả các bác sĩ đều phải có thái độ tốt nhất trong việc đáp ứng những nhu cầu tình cảm của người bệnh. Việc đáp ứng đó phải được thực hiện một cách có kế hoạch và hiệu quả. Phải tư vấn với bác sĩ tâm thần về việc điều trị người bệnh có những vấn đề có thể vượt ra ngoài khả năng của bác sĩ được tư vấn. Những vấn đề đặc biệt nhất bao gồm: khả năng tiềm ẩn về tự sát hoặc giết người và chẩn đoán phân biệt rối loạn khí sắc với loạn thần. Cần phải tư vấn về dược khi phải dùng thuốc tâm thần không thông dụng để giải quyết những vấn đề tâm thần trong các chuyên khoa khác. Việc chuyển người bệnh tâm thần cũng phải được thực hiện một cách tự nhiên, giống như các cuộc chuyển viện thông thường khác, đồng thời người bệnh cũng phải được giải thích đầy đủ các vấn đề.

Điều trị nội trú

Điều trị nội trú có thể được chỉ định khi người bệnh không có khả năng tự chăm sóc bản thân hoặc khi xuất hiện nguy cơ đe doạ người khác hay chính bản thân người bệnh; khi cần phải khám và làm các xét nghiệm để chẩn đoán; hoặc khi yêu cầu các loại điều trị đặc biệt ví dụ như sử dụng kết hợp nhiều loại thuốc hoặc cần đến môi trường bệnh viện ("Liệu pháp môi trường"). Các triệu chứng để chỉ định điều trị nội trú gồm: tự bỏ mặc bản thân, hành vi phá rối hoặc kì thị, nguy cơ tự sát, ý tưởng paranoid hoặc hoang tưởng, rối loạn trí tuệ rõ rệt hoặc kém thích ứng. Có một xu hướng trong những năm gần đây là đưa người bệnh vào bệnh viên đa khoa ở cộng đồng, điều trị tích cực và sau đó nhanh chóngcho ra viện, chuyển sang bậc điều trị khác phù hợp hơn như bệnh viện ban ngày, trạm trung chuyển, điều trị ngoại trú vv...60% số trường hợp vào viện tâm thần là tái nhập viện. Chỉ nên để người bệnh tự giác nhập viện sau khi đã cân nhắc lợi ích cho người bệnh và cho cộng đồng với việc mất tự do cá nhân.

Những bất lợi đối với người bệnh tâm thần điều trị nội trú gồm: giảm tự tin, mang tiếng là " người bệnh tâm thần", có thể tăng tính lệ thuộc và sự thoái triển; tăng phí tổn. Nói chung điều trị nội trú lâu dài đối với hầu hết người bệnh tâm thần đều là bất lợi. Nội trú một phần hoặc thực hiện những chương trình "ban ngày" sẽ có nhiều cái lợi,hạn chế những bất lợi, trong những chương trình như vậy,thời gian ban ngày dùng làm thời gian điều trị còn buổi tối người bệnh được ngủ ở nhà.

CÁC RỐI LOẠN TÂM THẦN THƯỜNG GẶP

STRESS VÀ RỐI LOẠN THÍCH ỨNG

(Rối loạn tình huống)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Lo âu hoặc trầm cảm xuất hiện rõ rệt sau (thứ phát) một stress xác định.
- Các triệu chứng tiếp sau của lo âu hoặc trầm cảm rất khó giải thích bằng một stress tương tự với mức độ nhỏ hơn.
- Rượu và các thuốc khác thường được sử dụng để tự điều trị.

Nhận định chung

Stress xuất hiện khi khả năng thích ứng của cá nhân bị lấn át bởi các sự kiện. Bản thân sự kiện có thể là không quan trọng về mặt khách quan, thậm chí cả những thay đổi tốt đẹp (ví dụ được đề bạt, thuyên chuyển), đòi hỏi phải có hành vi thích ứng cũng có thể gây ra stress. Đối với từng cá nhân, stress được xác định hoàn toàn mang tính chủ quan và phản ứng đáp lại stress là chức năng của từng nhân cách và bẩm tố sinh lí của từng cá nhân.

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Sự khác nhau của các quan điểm là ở chỗ những loại sự kiện nào thường có xu hướng gây ra phản ứng stress. Ở các độ tuổi khác nhau, nguyên nhân gây stress cũng khác nhau, ví dụ đối với người trưởng thành còn trẻ, nguồn gây stress thường xuất phát từ hôn nhân hoặc mối quan hệ cha mẹ-con cái, mối quan hệ chủ-người làm thuê và những cố gắng nhằm duy trì sự ổn định tài chính; ở người trung niên, tiêu điểm lại tập trung vào sự thay đổi trong quan hệ vợ chồng, những vấn đề với cha mẹ già và những vấn đề liên quan đến con cái. Đến lượt mình, chính những người này cũng phải đối mặt với các tình huống stress, ở tuổi già lại là những vấn đề nghỉ hưu, sức khoẻ giảm sút, mất mát cá nhân và ý nghĩ về cái chết.

Từng cá nhân có thể phản ứng lại với stress bằng trạng thái lo âu hoặc trầm cảm, phát hiện các triệu chứng thực thể, chạy trốn hoặc uống rượu, bắt đầu các vụ áp phe hay một loạt các cách khác. Phản ứng chủ quan thông thường là: sợ hãi (sợ lặp lại sự kiện gây stress), hung bạo (do ấm ức), đổ lỗi hoặc bướng bỉnh (không cần sự giúp đỡ). Stress cấp tính hoặc tái diễn có thể được biểu hiện bằng bồn chồn, cáu bẩn, mệt nhọc, tăng phản xạ giật mình và cảm giác căng thẳng. Không có khả năng tập trung chú ý rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ác mộng), sự bận tâm về cơ thể thường dẫn đến tự điều trị, hầu hết là dùng rượu hoặc thuốc an thần. Hành vi kém thích ứng đối với stress còn được gọi la rối loạn thích ứng với triệu chứng đặc trưng chủ yếu (ví dụ " rối loạn thích ứng với khí sắc trầm cảm")

Rối loạn stress sau chấn thương (nằm trong các rối loạn lo âu theo DSM-IV)

Là hội chứng được đặc trưng bằng " tái hiện " sự kiện chấn thương gây stress (ví dụ, bị cưỡng hiếp, bỏng nặng, chiến trận", đồng thời khả năng phản ứng giảm và né tránh những sự kiện hiện tại có liên quan đến chấn thương. Người bệnh phải chịu sự hưng phấn sinh lý quá mức như phản xạ

giật mình, tư duy xâm thực tri giác nhầm, ác mộng, mơ về các sự kiện dồn dập bị cưỡng bức, khó tập trung chú ý hoặc quá tỉnh táo. Những triệu chứng này có thể bị thúc gấp hoặc nặng thêm do những sự kiện còn sót lại từ stress ban đầu. Các triệu chứng thường nẩy sinh sau một thời gian tiềm tàng (ví dụ, sự lạm dụng trẻ em có thể dẫn đến hội chứng stress sau sang chấn khởi phát muộn). Các triệu chứng càng xuất hiện sớm bao nhiêu sau sang chấn ban đầu, và điều trị càng sớm bao nhiêu thì tiên lượng càng tốt bấy nhiêu.Tiếp cận điều trị là để tạo thuận lợi để hồi phục bình thường đã bị kìm hãm lúc chấn thương. Điều trị vào lúc này cần phải gọn và đơn giản (thanh lọc và tác động xoay quanh vấn đề sang chấn) và dự định (về khả năng phục hồi nhanh chóng, trở lại công việc nhanh chóng). Điều trị muộn, khi mà các triệu chứng đã bị cố định hoá, bao gồm những chương trình cai rượu và các thuốc lạm dụng khác, liệu pháp tâm lý nhóm và hệ thống hỗ trợ xã hội.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải phân biệt giữa rối loạn thích ứng với rối loạn lo âu, rối loạn cảm xúc và rối loạn nhân cách trong trường hợp những rối loạn này bị trầm trọng thêm do stress và những rối loạn cơ thể có mầu sắc tâm thần.

Điều trị

A. Hành vi

Các kỹ thuật giải toả stress bao gồm giải toả ngay lập tức các triệu chứng(ví dụ, cho thở túi nhằm tăng thông khí), hoặc sớm phát hiện và tách khỏi nguồn gây stress trước khi các triệu chứng bệnh toàn phát. Ghi nhật kí về tất cả những gì thúc đẩy, các phản ứng và những tác nhân làm dịu stress cũng rất có lợi cho người bệnh. Các kĩ thuật thư giãn và luyện tập cũng có tác dụng trong việc làm giảm phản ứng với stress.

B. Xã hội

Hơn bất kì một loại nào khác, phản ứng stress đối với những vấn đề khủng hoảng trong cuộc sống là hệ quả của sự biến đổi đột ngột về tâm lý và người bệnh cũng thường xuất hiện các triệu chứng cơ thể. Trong khi người bệnh rất khó tạo ra những thay đổi cần thiết (hoặc họ rất chật vật khi làm điều đó) thì người thầy thuốc cần phải xác định được khung của vấn đề. Điều này là rất quan trọng bởi lẽ hệ thống phủ định của người bệnh có thể làm vấn đề phức tạp hơn. Việc làm sáng tỏ vấn đề cho phép người bệnh bắt

đầu xem xét nó ở mức độ phù hợp, giúp cho họ đưa ra được những quyết định khó khăn (ví dụ, thay đổi chỗ làm hoặc thay đổi chỗ ở của con còn đang phụ thuộc vào cha mẹ.).

C.Tâm lí

Đối với những trường hợp phản ứng stress hoặc rối loạn thích ứng riêng lẻ thường ít khi cần phải sử dụng đến liệu pháp tâm lý chuyên sâu, kéo dài. Liệu pháp tâm lí hỗ trợ (xem ở trên) tập trung vào cái hiện thời và hiện tại, cũng cố cơ chế tự vệ. Đây là một phương thức hữu hiệu bởi lẽ thời gian và khả năng phục hồi nhanh chóng có thể tái lập được mức độ hoạt động trước đây. Đối với hội chứng stress sau sang chấn cũng có thể dùng biện pháp thanh lọc (catharsis) và liệu pháp tâm lí cơ năng. Những phương pháp này hướng đến việc chấp nhận tình trạng hiện tại của sự kiện và tin tưởng sự phục hồi nhanh chóng mức độ hoạt động trước đây. Những vấn đề hôn nhân và gia đình cũng lã lĩnh vực chính cần phải được chu ý. Một điều không kém phần quan trọng nữa là bác sĩ phải có những nơi tương ứng phù hợp để chuyển người bệnh một khi có chỉ định về tư vấn hôn nhân. Trong rối loạn stress sau sang chấn, cả liệu pháp tâm lí nhóm và tư vấn cá nhân đều có tác dụng tốt.

D. Thuốc

Cần phải sử dụng một cách đúng mức các thuốc an thần (ví dụ, Lorazepam, uống 1-2 mg/ngày) trong khoảng thời gian nhất định và là một phần của kế hoạch điều trị toàn diện có thể làm giảm các triệu chứng lo âu cấp tính. Vấn đề trở nên phức tạp hơn khi bệnh có xu hướng mạn tính do điều trị không phù hợp hoặc khi phương thức điều trị lại tạo điều kiện làm cho bệnh tiến triển thành mạn tính (xem các thuốc an thần - gây ngủ phần dưới).

Trong rối loạn stress sau sang chấn dùng liều đầy đủ thuốc chống trầm cảm có tác dụng cải thiện tình trạng trầm cảm, các cơn hoảng loạn, rối loạn giấc ngủ và phản xạ giật mình. Thuốc chẹn β (ví dụ, propranolol, 80 - 160 mg /ngày) có thể được dùng để giảm nhẹ những triệu chứng ngoại vi của lo âu (ví dụ, rung, run). Các thuốc chống động kinh như carbamazepin (400 - 800 mg/ngày) thường có tác dụng làm giảm hưng phấn hoặc kích động. Nếu dùng liều phù hợp, các benzodiazepin như Clonazepam (1 - 4 mg/ngày) cũng làm giảm lo âu hoặc các cơn hoảng loạn. Tuy nhiên cũng cần lưu ý đến vấn đề phụ thuộc thuốc, đặc biệt nếu trước đây người bệnh đã bị những vấn đề này.

Tiên lượng

Đưa trở lại công việc phù hợp sau một thời gian ngắn là một phần của bệnh cảnh lâm sàng của hội chứng này. Tuy nhiên quyết định này có thể phải trì hoãn nếu như phản ứng của những người khác với khó khăn của những người bệnh vẫn còn tồi tệ hoặc nếu những biểu hiện thứ phát lại lấn lướt kết quả điều trị ban đầu. Bệnh càng kéo dài, tiên lượng càng xấu.

CÁC RỐI LOẠN LO ÂU VÀ RỐI LOẠN PHÂN LI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Lo âu rõ rệt hoặc biểu hiện rõ rệt của cơ chế tự vệ (dạng như ám ảnh sợ) hoặc cả hai
- Rối loạn thích ứng không ngừng
- Các triệu chứng cơ thể liên quan đến hệ thần kinh tự động hoặc đến hệ thống cơ quan chuyên biệt (thí dụ khó thở, hồi hộp đánh trống ngực, dị cảm)
- Không phải là hậu quả của rối loạn thực thể hoặc trạng thái tâm thần (ví dụ tâm thần phần liệt) hoặc lạm dụng thuốc (ví dụ, cocain)

Nhận định chung

Stress, sợ hãi và lo âu cũng có xu hướng tác động lẫn nhau. Những thành tố chủ yếu của lo âu gồm: yếu tố tâm lý (căng thẳng, sợ hãi, khó tập trung chú ý và yếu tố cơ thể (mạch nhanh, tăng thông khí, hồi hộp đánh trống ngực, vã mồ hôi). Những hệ thống cơ quan khác của cơ thể (như dạ dày-ruột) cũng có thể bị ảnh hưởng trong yếu tố thực thể đa hệ này. Mỏi mệt, rối loạn giấc ngủ là thường gặp. Các triệu chứng giống thần kinh giao cảm của lo âu vừa là những phản ứng đáp lại trạng thái hệ thần kinh trung ương vừa là sự củng cố cho lo âu. Lo âu cũng có thể trở thành tự khởi động vì các triệu chứng lại củng cố cho phản ứng gây ra chúng và tạo thành vòng xoắn trôn ốc. Điều này thường gặp đối với những trường hợp lo âu là hiện tượng kèm theo của rối loạn tâm thần hay rối loạn y học khác. Lo âu không nổi bật trong bất kỳ hoàn cảnh môi trường nào (nghĩa là lơ lửng) và dẫn đến những cơn lo âu cấp tính, đôi khi trở thành mạn tính. Khi một hoặc một vài cơ chế tự vệ (xem phần trên) còn hoạt động có thể xuất hiện những vấn đề thường thấy như ám ảnh sợ, phản ứng chuyển đổi, trạng thái phân ly, ám ảnh và cưỡng chế. Tổ chức kém cũng là một yếu tố hỗ trợ thường thấy ở những

người có " Tâm căn ngày chủ nhật". Trong tuần họ làm việc tốt, theo kế hoạch đã được đặt ra. Tuy nhiên họ không thể nào chịu được ngày nghỉ cuối tuần vô tổ chức. Các hoạt đông theo kế hoạch có xu hướng gắn với lo âu, do vậy nhiều người cảm thấy khó khăn hơn khi họ không có kế hoạch hoạt động, ví dụ như nghỉ hưu.

Một số người cho rằng sự thể hiện đa dạng của lo âu không phải là kết quả của những xung đột vô thức mà đó là những "thói quen", một tính chất bền vững của hành vi kém thích ứng tập thành. " Thói quen", kém thích ứng đều là những cách thức không phù hợp trong việc giải quyết những vẫn đề cuộc sống, do đó dễ tạo ra lo âu. Chỉ cần sự trợ giúp khi lo âu trở nên khổ sở. Các yếu tố ngoại sinh như các chất kích thích, caffein, cocain) cũng có thể là yếu tố hỗ trợ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Rối loạn lo âu toàn thể

Đây là rối loạn lo âu thường gặp nhất trong lâm sàng. Thường khởi đầu ở tuổi 20 - 35, và tỷ lệ cao hơn một chút ở phụ nữ so với nam giới. Các triệu chứng lo âu như lo lắng, cáu bẳn, quá thận trọng (sự khởi đầu của sợ hãi), mất ngủ hoặc những phàn nàn cơ thể có thể kéo dài ít nhất là một tháng. Toàn phát bao gồm các triệu chứng tim - mạch (mạch nhanh, tăng huyết áp) dạ dày - ruột (tăng độ acid dạ dày, buồn nôn, đau vùng thượng vị) và cả các triệu chứng thần kinh (ví dụ, đau đầu, chóng mặt). Hoàn cảnh sống cũng có thể là yếu tố khởi phát hoặc làm lo âu nặng nề thêm

B. Rối loạn hoảng loạn

Rối loạn hoảng loạn được đặc trưng bằng những cơn lo âu trầm trọng ngắn, hồi phục tái phát, khó dự đoán, kèm theo những biến đổi sinh lý. Cũng có thể ám ảnh sợ khoảng trống. Các triệu chứng và những dấu hiệu rối loạn stress như khó thở, mạch nhanh, hồi hộp, đánh trống ngực, đau đầu, chóng mặt, dị cảm, cảm giác ngột ngạt, buồn nôn, phù nề có quan hệ mật thiết với cảm giác tai họa đang treo lơ lửng (phản xạ báo động).Các cơn hoảng loạn giấc ngủ tái phát (không phải là ác mộng) có ở khoảng 30% số trường hợp rối loạn hoảng loạn. Lo âu như dự kiến phát triển ở tất cả những người bệnh này và sau đó làm cuộc sống thường ngày của họ bì thu hẹp lại. Rối loạn hoảng loạn có khuynh hướng gia đình, khởi phát thường ở tuổi dưới 25; chiếm tỷ lệ 3 -5% dân số và tỷ lệ nam/nữ là 1/2. Thời kỳ trước hành kinh

là thời kỳ dễ xuất hiện lo âu nhất.Người bệnh cũng thường dễ bị chẩn đoán cấp cứu là "Cơn đau tim" hoặc "Hạ đường huyết" trước khi có chẩn đoán đúng. Các triệu chứng dạ dày, ruột cũng rất hay gặp, chiếm khoảng 1/3 số trường hợp. Nhồi máu cơ tim, u tế bào ưa crom, cường giáp, và nhiều phản ứng thuốc tiêu khiển khác có thể giống với rối loạn hoảng loạn. Cũng có thể có sa van hai lá nhưng không phải là yếu tố quan trọng. Người bệnh có rối loạn hoảng loạn tái phát thường trở nên mất tinh thần, ám ảnh nghi bệnh, sợ khoảng không và trầm cảm. Những người bệnh này có nguy cơ cao bị trầm cảm chính yếu và ý định tự sát. Lạm dụng rượu (khoảng 20%) thường là do tự điều trị và không phải lúc nào cũng đi kèm với nghiện thuốc an thần. Một số người bệnh có các cơn hoảng loạn không điển hình,các triệu chứng giống với cơn động kinh bao gồm cả những hiện tượng tâm thần - giác quan (tiền sử có lạm dụng chất kích thích). Khoảng 25% người bệnh rối loạn hoảng loạn có kèm theo rối loạn, ám ảnh - cưỡng bức.

C. Rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (Obsessive - Compulsive Disoder - OCD)

Trong phản ứng ám ảnh - cưỡng chế, những ý tưởng hoặc xung không hợp lí luôn xâm chiếm ý thức người bệnh. Ám ảnh (ý nghĩ luôn thường trực, như sợ tiếp xúc với vi trùng) và những nghi thức (các hành động lặp đi lặp lại, dạng như rửa tay nhiều lần trước khi gọt khoai tây) được bản thân cá nhân nhận thức như là một điều kỳ cục và luôn chống lại. Tuy nhiên lo âu chỉ dịu đi khi thực hiện một cách nghi thức những hành động đó hoặc bằng cách suy nghĩ kỹ về ý nghĩ hay cảm xúc xâm chiếm. Sự quá quan tâm ban đầu không phải là mất khả năng kiểm soát. Nhiều người bệnh không chú ý đến các triệu chứng và cần phải hỏi lại họ. Những người bệnh này thường thích dự đoán, có kỉ luật, thông minh và cẩn thận - những nét nhân cách thường thấy ở nhiều hành vi nghi thức dạng như cuồng ăn, rửa ruột và chạy nghi thức. Xen vào rối loạn ám ảnh, cưỡng chế còn có những hành vi khác ("phạm vi OCD") như tic, chứng giật tóc, cắn móng tay, ám ảnh nghi bệnh, hội chứng Tourette và rối loạn ăn uống. Tỉ lệ OCD chiếm khoảng 2 -3% dân số, cao hơn nhiều so với dự tính trước đây. Thêm vào đó có tỉ lệ trầm cảm nặng ở OCD khá cao, khoảng 2/3 số người bệnh OCD phát triển thành trầm cảm nặng. Nam và nữ có tỷ lệ tương đương đã li dị, cô đơn hoặc thất nghiệp (toàn bộ những người có nguy cơ cao về stress) đều có tỉ lệ OCD cao hơn hẳn. Ở những người bệnh này thường có những tổn thương về phối hợp vận động tinh tế và vận động không chủ định. Dưới ảnh hưởng của stress mạnh, những người bệnh này có thể có hành vi hoang tưởng và paranoid, thường kết hợp với trầm cảm và có thể rất giống với tâm thần phân liệt.

D. Rối loạn ám ảnh sợ

Ý tưởng ám ảnh sợ được xem như là cơ chế "thay thế", trong đó người bệnh chuyển những cảm giác lo âu từ đối tượng thực sang đối tượng khác có thể tránh được. Tuy nhiên do ám ảnh sợ lại là những cơ chế tự vệ kém hiệu quả nên nó có xu hướng tăng về quy mô, cường độ và số lượng. Ám ảnh sợ xã hội có thể lan toả hoặc đặc hiệu trong thể lan tỏa tất cả các tình huống đều rất khó hòa nhập, trong khi nhóm đặc hiệu có thể tạo ra lo âu hoặc ám ảnh sợ rõ rệt. Ám ảnh sợ khoảng trống (sợ khoảng không hoặc chỗ đông người) thường liên quan đến rối loạn hưng cảm nặng.Ởngười bệnh, ám ảnh sợ khoảng trống thương xuất hiện vào thời kì đầu của tuổi trưởng thành, do vậy làm cho cuộc sống trở nên phức tạp hơn.

E. Rối loạn phân li

Xung động lang thang, mất nhớ; miên hànhđa nhân cách và giải thể nhân cách đều là những trạng thái phân li. Khủng hoảng tình cảm làm cho phản ứng bị đẩy nhanh thêm. Triệu chứng lại làm giảm lo âu và là một giải pháp tạm thời cho khủng hoảng. Các cơ chế bao gồm thoái triển và cách li cũng như thu hẹp chú ý như thường thấy trong trạng thái thôi miên. Ở nhiều khía cạnh, các triệu chứng phân li giống với những triệu chứng của người bệnh tổn thương thùy thái dương

Điều trị

Trong tất cả các trường hợp, những rối loạn tiềm ẩn cần phải được loại trừ (ví dụ, các rối loạn tim mạch, nội tiết,hô hấp, thần kinh và hội chứng liên quan với thuốc, cả hai trạng thái ngộ độc và cai thuốc). Những rối loạn này và các rối loạn khác có thể cùng tồn tại với rối loạn hưng cảm.

A. Thuốc

1. Lo âu

Có thể lựa chọn các benzodiazepinvàbuspiron cho hầu hết các trường hợp lo âu lan tỏa (Bảng 8 -1). Các benzodiazepin là thường được dùng nhiều nhất bởi chúng hầu như có hiệu quả tức thì. Tác dụng của thuốc còn phụ thuộc vào mức độ hấp thu (liên quan đến tính ưa mỡ) và cũng khác nhau.Diazepam và cloraxepat được hấp thu nhanh nhất. Đặc tính này cùng với độ hòa tan trong mỡ cao đã giải thích tại sao diazepam được sử dụng rộng rãi. Khoảng thời gian tác dụng của các benzodiazepin phụ thuộc vào chất chuyển hóa còn tác dụng mà chúng tạo ra. Những benzodiazepin tác dụng ngắn, dạng như lorazepam không tạo ra chất chuyển hóa còn tác dụng và có thời gian

bán huỷ khoảng 10 -20 giờ. Các thuốc có tác dụng cực ngắn như triazepam có thời gian bán huỷ là 1 - 3 giờ. Các benzodiazepin khác như flurazepam và diazepam tạo ra các chất chuyển hoá còn tác dụng và có thời gian bán huỷ là 20 - 120 giờ.

Bảng 8-1. Các thuốc chống lo âu và thuốc ngủ thường dùng

	Liều uống thông thường/ngày	Liều tối đa thông thường/ngày	Giá tiền đợt điều trị 30 ngày (theo liều tối đa)
Các benzodiazepin (dùng cho lo âu)			
Alprazolam (Xanax)[2]	0,5mg	4mg	159,00 USD
Chlordiazepoxid (Librium)[3]	10 - 20mg	100mg	9,10 USD
Clonazepam (Klonopin)[3]	1 - 2mg	10 mg	168,00 USD
Clorazepat (Tranzene)[3]	15 - 30mg	60mg	60,00 USD
Diazepam (Valium)[3]	5 - 15mg	30mg	18,00 USD
Lorazepam (Ativan)[2]	2 - 4mg	4mg	19,20 USD
Oxazepam (Serax)[2]	10 - 30mg	60mg	29,40 USD
Các benzodiazepin (dùng làm thuốc ngủ)			
Estazolam (Prosom)[2]	1mg	2mg	57,00 USD
Flurazepam (Dalmane)[3]	15mg	30mg	8,10 USD
Midazolam (Versed TM)[4]	5mg TM		10,42 USD
Quazepam (Doral)[3]	7,5mg	15mg	108,00 USD
Temazepam Restoril[2]	15mg	30mg	11,70 USD
Triazolam (Halcion) [1]	0,125mg	0,25mg	20,10 USD
Các thuốc khác (dùng cho lo âu)			
Buspiron (Buspar)[2]	10 - 30mg	60mg	201,60USD
Phenobarbital [3]	15-30mg	90mg	3,90USD
Các thuốc khác (dùng làm thuốc ngủ)			
Chloral hydrat (Noctec)[2]	500mg	1000mg	9,96USD
Hydroxyzin (Vistaril)[2]	50mg	100mg	2,16 USD
Zolpidem (Ambien)[1]	5-10mg	10mg	86,40 USD

[1]Thời gian bán hủy ngắn (1 - 5 giờ)
[2]Thời gian bán hủy trung bình (10 - 20 giờ)
[3]Thời gian bán hủy dài (>20 giờ)
[4]Tĩnh mạch

Buspirol là thuốc chống lo âu rõ rệt nhưng không phải là thuốc bình thản và có ưu điểm là không gây ra sự lệ thuộc sinh lí vào thuốc. Chưa có chứng cứ nào chứng tỏ nó gây ra hiệu ứng trầm cảm hoặc phụ thuộc thuốc.Trên thực tế nó được dùng tăng lên với góc độ là một phương tiện bổ sung thêm cho điều trịtrầm cảm kích động và những hành vi cưỡng chế. Khác với các thuốc chống lo âu khác, nó không làm tổn hại kĩ năng vận động và cũng không tạo tiền đề cho các hiệu ứng của nghiện rượu hoặc gây ra hội chứng cai và cũng không được dùng benzodiazepin hoặc cai rượu. Sau khi dùng thuốc, có thể 1 -3 tuần sau thuốc mới có tác dụng. Do vậy người bệnh phải được giải thích rõ vấn đề.

Các thuốc chẹn β nhưpropranolol có thể giúp làm giảm những triệu chứng cơ thể ngoại vi. Rượu thường được xem như là một loại thuốc tự chỉ định, nó phải được cấm. Rối loạn hoảng loạn thường không đáp ứng với các benzodiazepin, ngoài clonazepam và alprazolam. Những benzodiazepin mạnh này và các thuốc chống trầm cảm thường được dùng nhất để điều trị rối loạn hoảng loạn.

Cần phải tránh những thuốc kích thích nghiện cao, giới hạn an toàn hẹp như Glutethimid, Ethchlorvynol, Methyprylon, Meprobamat và các barbiturat (ngoại trừ phenobarbital). Bên cạnh khả năng chống co giật, phenobarbital còn là thuốc an thần kinh tương đối an toàn và rất rẻ nhưng cũng có nhược điểm là gây kích thích enzym tiểu thể gan (điều này không có ở các benzodiazepin). Sự kích thích này làm giảm rõ rệt lợi ích của nó nếu như người bệnh sử dụng thêm bất kỳ thuốc nào đó.

a. Chỉ định lâm sàng. Cần phải cân nhắc thận trọng khi chỉ định thuốc chống lo âu cho lo âu hoặc mất ngủ. Các benzodiazepin tác dụng kéo dài thường được chỉ định để điều trị cai rượu hoặc triệu chứng lo âu, các thuốc tác dụng ngắn có tác dụng như thuốc an thần để chống mất ngủ (ví dụ,Lorazepam) và trong các thủ thuật y học như nội soi (ví dụ Midazolam)

b. Dạng liều. Tất cả các thuốc chống lo âu đều được dùng đường uống, một số có thể ở dạng ngoài đường tiêu hoá (Bảng 8 -1). Những benzodiazepin tác dụng ngắn như Lorazepam được tiếp thu rất nhanh khi tiêm bắp.Trong những rối loạn tâm thần, các benzodiazepin thường được dùng đường uống; trong các môi trường điều trị có kiểm soát (ví dụ ở các đơn vị điều trị tích cực - ICU), là nơi có thể kiểm soát chặt chẽ suy hô hấp cấp tính thì những thuốc này thường được dùng đường tĩnh mạch. Thức ăn có thể làm thay đổi

khả năng hấp thu diazepam (và có thể cả những benzodiazepin khác), ban đầu hấp thu chậm song lại đạt mức cao hơn sau nhiều giờ.Trung bình cho một trường hợp lo âu, dùng diazepam liều khởi đầu 5 -10 mg/lần, ngày 3 -4 lần đường uống.Do người bệnh đáp ứng rất khác nhau với thuốc và thuốc có tác dụng kéo dài nên liều phải tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể. Một khi đã được xác lập liều phù hợp sẽ ngăn ngừa nhu cầu " nghiện thuốc" - nhu cầu này dễ tạo ra những vấn đề về lệ thuộc thuốc. Flurazepam và Temazepam đều có tác dụng kéo dài, do vậy phải tránh dùng cho người bệnh cao tuổi. Temazepam có khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn một chút nhưng khởi phát tác dụng lại chậm khoảng 1 -3 giờ. Buspiron thường được dùng với liều 15 -60 mg/ngày, chia làm 3 lần. Liều cao hơn có khuynh hướng gây phản tác dụng và gây ra các triệu chứng dạ dầy,ruột và chóng mặt, thỉnh thoảng cũng ảnh hưởng đến cả giấc ngủ.

c. Tác dụng phụ. Tác dụng phụ của tất cả các chống lo âu benzodiazepin đều chủ yếu tập trung ở hành vi và phụ thuộc vào liều, mức độ phản ứng của người bệnh. Khi dùng thuốc an thần quá liều cần thiết, tác dụng phụ thường là giải ức chế, thất điều, loạn vận ngôn, rung giật nhãn cầu và những sai sót trong vận hành. (Người bệnh không được vận hành máy móc khi chưa ổn định. Họ phải được giải thích rõ về điều này). Cũng đã có những công trình nghiên cứu thông báo các hiện tượng như kích động, lo âu, loạn thần, lú lẫn, cảm xúc không ổn định và quên về sau khi dùng thuốc, đặc biệt là các benzodiazepin tác dụng ngắn.

Các thuốc chống lo âu cũng gây ra hiệu ứng **tích luỹ** lâm sàng nếu dùng liều lặp lại (đặc biệt nếu không đủ thời gian để cơ thể người bệnh có thể chuyển hoá được liều trước đo). Nếu dùng với nhóm thuốc an thần khác hoặc với rượu có thể gây ra hiệu ứng **gây nghiện** (nhiều trường hợp tử vong do dùng kết hợp thuốc an thần với rượu). Có thể có hiệu ứng **tồn dư** ngay sau khi kết thúc điều trị (nhất là trong trường hợp thuốc chịu biến hoá sinh học chậm).

Dùng quá liều gây ra suy hô hấp, tụt huyết áp. hội chứng sốc , hôn mê và tử vong. Cũng rất may có flumazenil là đối kháng của benzodiazepin. Điều trị trạng thái quá liều (xem chương 22) và cai nghiện là xử trí cấp cứu.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng khác của dùng quá liều là tăng khả năng dung nạp dẫn đến tăng liều cần thiết và sự phụ thuộc sinh lý, gây ra triệu chứng cai thuốc giống như trong cơ cấu bệnh và tử vong của nghiện rượu

hoặc cai barbiturat (phải phân biệt được các hiệu ứng cai thuốc với lo âu tái xuất hiện đột ngột). Cai đột ngột thuốc an thần có thể gây ra các cơn co giật nguy kịch, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Ngoài ra người ta cũng còn lưu ý đến các tình trạng loạn thần, sảng và rối loạn thần kinh tự chủ. Cả thời gian tác dụng của thuốc và thời gian dùng thuốc đều là những yếu tố chính. Những triệu chứng cai thuốc thường gặp sau khi dùng liều hàng ngày từ thấp đến trung bình benzodiazepin, được phân loại bao gồm: **cơ thể** (rối loạn giấc ngủ, run, buồn nôn, đau cơ); **tâm lí** (lo âu, kém tập trung, kích thích, trầm cảm nhẹ) hoặc **tri giác** (kém phối hợp, paranoia mức độ nhẹ, lú lẫn nhẹ). Các triệu chứng thể hiện rất khác nhau phụ thuộc nhiều vào thời gian bán huỷ của thuốc. Các tác dụng phụ ảnh hưởng đến não nhiều hơn cả và thuốc là an toàn trong hầu hết các trường hợp điều trị. Tương tác của benzodiazepin với thuốc khác được trình bày trong bảng 8-2.

Bảng 8-2. Tương tác của benzodiazepin với các thuốc khác

Thuốc	Hiệu ứng
Thuốc kháng acid	Giảm hấp thu benzodiazepin
Cimetidin	Tăng thời gian bán phân hủy của flurazepam và alprazolam
Thuốc ngừa thai	Tăng nồng độ diazepam và tricazolam
Digoxin	Alprazolam và diazepam làm tăng nồng độ của digoxin
Disulfiram	Tăng khoảng thời gian tác dụng của thuốc an thần
Isoniazid	Tăng diazepam huyết tương
Levodopa	Ức chế tác dụng chống Parkinson
Propoxyphen	Giảm độ thanh thải diazepam
Rifampin	Giảm diazepam huyết tương
Warfarin	Giảm thời gian prothrombin

2. Các cơn hoảng loạn

Có một vàicáchđiều trị những cơn hoảng loạn. Để điều trị cấp cứu, có thể dùng Lorazepam (0.5 - 2 mg) hoặc Alprazolam (0.5 - 1 mg) dưới lưỡi . Để điều trị hỗ trợ, các thuốc chống trầm cảm là thuốc đầu tiên được lựa chọn (nồng độ thuốc đầy đủ trong máu đòi hỏi liều dùng tương ứng với liều dùng trong

điều trị trầm cảm). Những chất ức chế tái hấp thụ serotonin có chọn lọc (SSRI) cũng có hiệu quả, đặc biệt là nếu rối loạn hoảng loạn có kèm theo rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (25% số trường hợp). Trong trầm cảm, lithium cũng có thể được sử dụng để tăng hiệu quả của thuốc chống trầm cảm. Do sự kích động ban đầu trong việc đáp ứng với các thuốc chống trầm cảm nên liều bắt đầu dùng phải thấp sau đó tăng dần một cách thận trọng. Những benzodiazepin mạnh có thể được sử dụng để điều trị triệu chứng khi liều chống trầm cảm tăng độ chuẩn. Clonazepam (1 - 6 mg/ngày, uống) và Alprazolam (0.5 - 6 mg/ngày, uống) cũng là thuốc thay thế có hiệu quả cho các thuốc chống trầm cảm. Cả hai loại thuốc này đều có thể gây ra trạng thái cai rõ rệt nếu dừng thuốc một cách đột ngột. Do vậy khi giảm thuốc phải giảm từ từ. Do yếu tố mạn tính của các rối loạn và vấn đề phụ thuộc các thuốc benzodiazepin nên nhìn chung việc sử dụng các thuốc chống trầm cảm cần phải theo những nguyên tắc dược học chính. Sử dụng các thuốc chống trầm cảm kết hợp với propranolol (40 - 160 mg/ngày, uống) trong những trường hợp kháng thuốc. Dùng các thuốc chẹn β (như propranolol hoặc atenolol để ngăn chặn các triệu chứng ngoại vi của lo âu nhưng không ảnh hưởng nhiều đến vận động. Chúng bao vây các triệu chứng qua kích thích giao cảm (như hồi hộp đánh trống ngực, rung giật) nhưng không phong toả các triệu chứng không adrenalin (ví dụ như tiêu chảy, căng cơ). Không như quan niệm hiện thời, chúng không gây ra tác dụng phụ là trầm cảm. Valproat cũng đã được khẳng định là có hiệu quả không kém gì các thuốc chống trầm cảm khác đối với rối loạn hoảng loạn và là thuốc thay thế có tác dụng khác.

3. Rối loạn ám ảnh sợ

Rối loạn ám ảnh sợ có thể là một phần của rối loạn hoảng loạn và cũng được điều trị trong khuôn khổ như vậy. Ám ảnh sợ xã hội lan tỏa có thể được điều trị bằng fluoxetin hoặc chất ức chế MAO với liều lượng như trong điều trị trầm cảm, còn đối với những ám ảnh sợ đặc hiệu như lo sợ thực hiện thì có thể dùng các thuốc chẹn β liều trung bình. Nếu chỉ dùng thuốc đơn độc thì kết quả không bền. Do vậy cần phải dùng kết hợp thuốc với kĩ thuật hành vi, liệu pháp tâm lí nhận thức để đạt hiệu quả cao nhất. Có thể dùng đến carbamazepin hoặc acid valproic nếu có hiện tượng giống cơn động kinh.

4. Các rối loạn ám ảnh cưỡng chế

Khoảng 60% số trường hợp rối loạn ám ảnh cưỡng chế đáp ứng với thuốc giải phóng serotonin. Clomipramin có tác dụng tốt khi dùng với liều lượng tương đương với liều chống trầm cảm. Fluoxetin (một loại thuốc SSRI) cũng được sử dụng rộng rãi để điều trị những rối loạn này, tuy nhiên liều dùng cao hơn so với điều trị trầm cảm (lên đến 60 - 80 mg/ngày). Các thuốc SSRI khác như Sertralin, Paroxetin và Fluvoxamin cũng có tác dụng nhất định nhưng từng thuốc lại có thể có tác dụng phụ khác.

Buspiron được dùng với liều 15 - 60 mg/ngày có hiệu quả chủ yếu như là một tác nhân hỗ trợ chống ám ảnh cho các thuốc đã đề cập ở trên. Phẫu thuật tâm thần có thể được chỉ định trong một phạm vi hẹp, chỉ đối với một số trường hợp ám ảnh cưỡng chế không thuyên giảm. Hiện này kĩ thuật lập thể đã được sử dụng bao gồm cả phẫu thuật mở bó liên hợp khứu - hải mã thay đổi là sự phát triển to lớn so với những kĩ thuật chưa hoàn thiện trước đây.

B. Hành vi. Tiếp cận hành vi được sử dụng rộng rãi với các rối loạn lo âu khác nhau, thườnglà kết hợp với dùng thuốc. Bất kì một kĩ thuật hành vi nào (xem phần trên) đều có thể được sử dụng một cách hữu hiệu trong làm thay đổi những yếu tố ngẫu nhiên củng cố cho hành vi kích hoạt lo âu. Trong một số trường hợp. kĩ thuật thư giãn cũng có thể có tác dụng làm giảm lo âu. Một kĩ thuật khác cũng có hiệu quả tốt, đó là kĩ thuật giải cảm ứng bằng cách cho người bệnh tiếp xúc một cách từ từ với đối tượng hoặc hoàn cảnh gây ám ảnh sợ và người bệnh có thể thực hành ngoài xã hội. Tái tạo lại ấn tượng cảm xúc bằng cách người bệnh tưởng tượng ra hoàn cảnh kích hoạt lo âu và đồng thời học cách thư giãn cũng là một kĩ thuật hạn chế mức độ lo âu khi người bệnh phải đối mặt với tình huống thực ngoài đời. Luyện tập thư giãn cũng có tác dụng tốt trong việc giảiquyếtcác triệu chứng sinh lí của các cơn hoảng loạn.

C. Tâm lí

Các phương pháp nhận thức cũng có hiệu quả tốt trong điều rối loạn hoảng loạn, ám ảnh sợ và các rối loạn ám ảnh cưỡng chế khi mà những quan niệm sai lệch cần được điều chỉnh. Kết hợp cả thuốc và liệu pháp tâm lí nhận thức cho kết quả cao hơn dùng riêng rẽ. Liệu pháp nhóm cũng là một sự lựa chọn khi mà lo âu của người bệnh là những khó khăn trong việc đối xử với người khác và nếu những người này là thành viên trong gia đình thị nên đưa họ cùng tham gia vào liệu pháp gia đình

D. Xã hội

Các nhóm hỗ trợ gồm những người cùng hoàn cảnh rất có hiệu quả đối với rối loạn hoảng loạn và ám ảnh sợ khoảng trống. Sự thay đổi xã hội cần phải có một số biện pháp như tư vấn gia đình để nhằm trợ giúp cho việc chấp nhận các triệu chứng của người bệnh và tránh những hành vi phản tác dụng trong luyện tập hành vi. Bất kì một sự trợ giúp nào nhằm duy trì vị thế xã hội cũng là làm giảm nhẹ lo âu, do vậy cần phải duy trì được công việc học hành và các hoạt động xã hội. Việc tư vấn nhà trường và nghề nghiệp có thể do các chuyên gia đảm nhận. Tuy nhiên những chuyên gia này cũng cần phải tham khảo ý kiến của thầy thuốc trong việc xác định những hạn chế của người bệnh.

Tiên lượng

Rối loạn lo âu thường kéo dài và có thể khó điều trị. Thuốc và kĩ thuật hành vi có thể giảm nhẹ các rối loạn này ở những mức độ khác nhau. Tiên lượng sẽ tốt hơn nếu sử dụng kết hợp các phương pháp điều trị (như đã đề cập ở trên) để phá vỡ vòng tròn luẩn quẩn: ám ảnh lo âu - hoảng loạn - ám ảnh sợ - trầm cảm.

CÁC RỐI LOẠN DẠNG CƠ THỂ (những hành vi bệnh tật bất thường)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng thực thể có thể liên quan đến một hoặc một số hệ thống cơ quan nhưng không phải là cố tình.
- Những phàn nàn chủ quan vượt quá các dấu hiệu khách quan
- Có sự tương quan giữa mức độ phát triển triệu chứng với các stress tâm lí - xã hội
- Có sự kết hợp kiểu sinh học di truyền và phát triển tâm thần

Nhận định chung

Trong y học, chẩn đoán sai chủ yếu xuất phát từ việc đánh giá mối quan hệ nhân - quả khi các tình trạng cùng song song tồn tại. Vấn đề ở đây là trong những hoàn cảnh cá nhân chịu các rối loạn stress có thể là thứ phát sau một bệnh mạn tính nhưng lại có thể được nhận định là nguyên phát và gây ra bệnh cơ thể. Một ví dụ, người bị bệnh đường ruột mạn tính trở nên

hay kêu ca đòi hỏi. Vậy hành vi đó là kết quả của vấn đề đối phó với bệnh mạn tính hay đây là đặc điểm nhân cách gây ra những vấn đề về đường ruột ?

Dễ bị thương tổn ở một hoặc vài hệ thống cơ quan và tiếp xúc với những thành viên trong gia đình có các vấn đề dạng cơ thể sẽ đóng vai trò chủ yếu trong việc phát triển các triệu chứng đặc biệt và cặp song hành "chức năng" đối lập với "thực thể" là một trở ngại cho điều trị. Trong nhiều hoàn cảnh người thầy thuốc phải nghi ngờ các rối loạn tâm thần. Ví dụ, 45% số người bệnh phàn nàn về hiện tượng hồi hộp đánh trống ngực đã có trong tiền sử chẩn đoán bệnh tâm thần, bao gồm lo âu, trầm cảm, hoảng loạn và rối loạn dạng cơ thể. Tương tự, 33 - 44 % số người bệnh đi chụp động mạch vành vì cảm thấy đau ngực nhưng có kết quả âm tính lại được phát hiện có rối loạn hoảng loạn.

Cần phải lưu ý đến trầm cảm trong chẩn đoán với bất kì bệnh nhân có cơ sở nghĩ đến rối loạn dạng cơ thể

Biểu hiện lâm sàng

A. Rối loạn chuyển đổi

Sự "chuyển đổi" (trước đây gọi là "chuyển đổi hysteria") xung đột tâm thần thành các triệu chứng thực thể ở những bộ phận có hệ thần kinh cảm giác - vận động phân bố (ví dụ liệt, mất tiếng) là rối loạn thường gặp hơn ở những người thuộc tầng lớp dưới và ở một số nền văn hoá nhất định. Các cơ chế tự vệ trong điều kiện này bị kiềm chế và cách ly. Biểu hiện cơ thể trong lo âu điển hình là liệt, trong một số trường hợp rối loạn hoạt động cơ quan cũng có thể có ý nghĩa biểu tượng (ví dụ liệt tay ở cơn kích động rõ nét). Cơn động kinh giả "Hysteria" thường khó phân biệt được với trạng thái ngộ độc hoặc cơn hoảng loạn. Ý thức trì trệ, đánh, vụt tuỳ hứng cùng với mất đồng bộ vận động bên phải - trái không phản ứng với véo mũi, miệng trong cơn đều cho phép nghĩ tới cơn động kinh giả. Điện não đồ, đặc biệt là ghi ở trong đơn vị đánh giá video - EEG lúc có cơn là phương tiện trợ giúp chẩn đoán có ích nhất trong việc loại trừ trạng thái cho chẩn đoán cho động kinh thực. Mức prolactin huyết thanh tăng đột ngột sau cơn chỉ có ở động kinh thực. "Thờ ơ trước người đẹp" (không cảm xúc) không phải là đặc điểm quan trọng như vẫn nghĩ. Tiêu chuẩn chẩn đoán quan trong bao gồm tiền sử có rối loạn chuyển đổi hoặc rối loạn cơ thể mô phỏng triệu chứng sau khi được chứng kiến của người khác; một sự kiện cảm xúc quan trọng liên quan đến bệnh lí

tâm thần (ví dụ tâm thần phân liệt các rối loạn nhân cách) sự tương quan tức thời giảm sự kiện và triệu chứng và "giải quyết vấn đề" tạm thời bằng cách chuyển đổi. Việc xác định những rối loạn thực thể với những biểu hiện thất thường (ví dụ xơ hoá đa ổ) cũng rất quan trọng.

B. Rối loạn cơ thể (hội chứng Briquet, hysteria)

Điển hình của rối loạn này là những phàn nàn thực thể đa dạng được gắn vào một số hệ thống cơ quan. Lo âu, rối loạn hoảng loạn và trầm cảm là những hiện tượng thường xuất hiện và **trầm cảm chủ yếu** là một lưu ý đặc biệt trong chẩn đoán phân biệt. Có sự tương quan đáng kể (20%) trong tiền sử của hoảng loạn - ám ảnh sợ khoảng trống - trầm cảm. Điều này thường thấy ở trước tuổi 30. Tỷ lệ ở nữ cao hơn gấp 10 lần so với nam. Một đặc điểm khác thường gặp là trong tiền sử đã có đa phẫu thuật. Điều trị nội và ngoại khoa đã thu hút tâm trí của người bệnh và cản trở hầu hết các hoạt động khác. Các triệu chứng là một phản ứng của các kĩ thuật đối phó kém thích ứng và của một hệ thống cơ quan nhất định. Thường thường có bằng chứng của các triệu chứng cơ thể kéo dài (cụ thể như rối loạn kinh nguyệt, nghẹn cổ, nôn mửa, đoản hơi, đau rát cơ quan sinh dục, đau chân tay, mất trí nhớ), thường với tiền sử có những tổn thương hệ thống cơ quan tương tự ở các thành viên khác trong gia đình. Đa triệu chứng thường xuyên thay đổi và đến nhiều bác sĩ khác nhau - đó là những điểm chính của vấn đề.

C. Rối loạn đau có liên quan đến yếu tố tâm lí (trước đây gọi là rối loạn đau dạng cơ thể)

Ở đây bao gồm các phàn nàn kéo dài về đau đớn nghiêm trọng, dai dẳng, không phù hợp với các dấu hiệu giải phẫu và các dấu hiệu lâm sàng. Chẩn đoán này chỉ được đưa ra sau khi đánh giá toàn diện và có sự tương quan rõ rệt giữa các yếu tố căn nguyên tâm lí với mức độ trầm trọng thêm hoặc thuyên giảm của các phàn nàn.

D. Nghi bệnh

Sợ bị bệnh ở bất kì một bộ phận nào của cơ thể kéo theo sự khuyếch đại giác quan và tăng khả năng phản ứng. Quá trình học tập xã hội cũng bị ảnh hưởng thường là quá trình tiếp nhận mô hình vai trò của một thành viên trong gia đình và được diễn ra theo cơ chế của tâm lý cơ năng sâu xa. Hiện tượng này thường gặp trong các rối loạn hoảng loạn.

E. Rối loạn giả tạo

Trong những rối loạn này, các triệu chứng được tạo ra với cường độ cao, không phải là các tình trạng dạng cơ thể trong đó các triệu chứng không phải là một quá trình ý thức mà ngược lại là quá trình vô thức. Điển hình của quá trình này là tự tạo ra các triệu chứng hoặc các dấu hiệu thực thể hay xét nghiệm giả nhằm mục đích đánh lừa thầy thuốc hoặc nhân viên y tế khác. Những mánh khoé này là tự cho là bị tổn thương, sốt, chảy máu, hạ đường huyết, cơn động kinh và vô số cách thể hiện kiểu phóng đại và bi kịch (hội chứng Munchausen). "Uỷ nhiệm Munchausen" là thuật ngữ dùng để chỉ các bậc cha mẹ tạo ra bệnh ở con cái cũng như ở người lớn (thường là người mẹ) để có thể duy trì được quan hệ với thầy thuốc. Sự giả tạo này có thể khá đơn giản nhưng cũng có khi rất phức tạp và khó có thể phát hiện được. Người bệnh thường tìm một số cách để liên hệ với các chuyên gia y tế; tuy nhiên họ vẫn thường di chuyển. Những hành động này của họ không do động cơ đáng kể nào khác ngoài việc được thể hiện vai trò là người bệnh.

Biến chứng

Mối quan hệ xấu giữa thầy thuốc - người bệnh cùng với những rối loạn là do thầy thuốc và "thầy thuốc kinh doanh" đều có xu hướng làm vấn đề xấu đi. Một biến chứng do thầy thuốc thường gặp nhất là là lệ thuộc vào thuốc an thần và giảm đau.

Điều trị

A. Thuốc

Điều cơ bản nhất trong điều trị là sự động viên, quan tâm chú ý về chuyên môn y tế nhằm xây dựng mối quan hệ điều trị thầy thuốc - người bệnh. Phải chấp nhận rằng sự đau khổ của người bệnh là có thực. Không phải bất kỳ một vấn đề nào nếu không tìm thấy cơ sở thực thể thì đều là bệnh tâm thần. Cần phải cố gắng để xác định được mối liên hệ giữa các triệu chứng với sự phát triển bất lợi trong đời sống người bệnh. Có thể yêu cầu người bệnh ghi nhật ký một cách tỉ mỉ, đặc biệt chú ý đến những yếu tố đã rõ ràng trong tiền sử. Sự gặp gỡ thường xuyên trong một khoảng thời gian ngắn cũng có tác dụng tốt. Không được dùng thuốc (thường bị lạm dụng) để thay thế các buổi gặp gỡ. Một bác sĩ đồng thời là người thầy thuốc tuyến cơ sở vừa cần phải sử dụng tư vấn chủ yếu để đánh giá sự tốt lên hay xấu đi. Cũng cần phải đánh giá lặp lại bởi lẽ cơ thể hoá có thể cùng tồn tại với một bệnh thực thể.

B. Tâm lí

Bác sĩ tuyến cơ sở cần phải có cách tiếp cận tâm lí khi xác định được rằng người bệnh đã sẵn sàng thay đổi cách sống nhằm làm giảm triệu trứng. Cách tiếp cận tốt nhất vẫn là dựa vào cái "hiện thời và hiện tại" và định hướng đến một sự thay đổi thực dụng hơn là đào sâu vào những triệu chứng ban đầu mà bệnh nhân thường thất bại để liên hệ với đau khổ hiện tại. Liệu pháp nhóm với các cá nhân khác có vấn đề tương tự nhiều khi cũng giúp cải thiện việc đối phó với những vấn đề thay đổi không khí và cải thiện thích ứng giữa các cá nhân. Sử dụng thôi miên cũng có tác dụng tốt đối với những rối loạn chuyển đổi. Nếu bác sĩ tuyến cơ sở quan tâm giải quyết những vấn đề tâm lí liên quan đến bệnh của người bệnh thì điều này sẽ giúp cho sự chuyển viện tâm thần được thuận lợi.

Đối với những người bệnh được xác định là có các rối loạn giả tạo thì cần phải sớm tư vấn tâm thần. Có hai cách tiếp cận điều trị chủ yếu cho những người bệnh này. Cách thứ nhất bao gồm sự kết hợp giữa thầy thuốc tuyến cơ sở và thầy thuốc chuyên khoa tâm thần. Những rối loạn của người bệnh là tiếng khóc cần giúp đỡ, do vậy cần chỉ định ngay điều trị tâm thần. Cách thứ hai tránh va chạm trực tiếp nhằm giữ thể diện cho người bệnh, thả nổi các triệu chứng mà không cần phải tìm cách làm sáng tỏ nguồn gốc các rối loạn. Với cách thứ hai này có thể sử dụng những kĩ thuật như phản hồi sinh học (Biofeedback) hoặc tự thôi miên. Cách tiếp cận khác mang tính dung hoà cả hai là sử dụng mù kép với bệnh nhân. Ví dụ, người bệnh được thông báo rằng có thể có hai chẩn đoán (1) đây là một bệnh cơ quan cần được can thiệp về mặt y.tế (thường ở mức độ vừa phải và không gây chảy máu), hoặc (2) đây là một rối loạn giả tạo và người bệnh cần phải được điều trị chuyên khoa tâm thần. Khi đưa ra những lựa chọn như vậy, nhiều bệnh nhân chọn phương cách điều trị thứ nhất vì không muốn tìm hiểu cội nguồn sâu xa vấn đề của họ.

C. Hành vi

Liệu pháp hành vi được minh họa tốt nhất là ví dụ bằng kĩ thuật phản hồi sinh học. Trong phản hồi sinh học, cả thầy thuốc và người bệnh đều phải xác định được cái bất thường (ví dụ, tăng nhu động ruột) và phải kiểm soát được nó (ví dụ dùng ống nghe điện từ để khuyếch đại âm thanh). Đây là phản hồi tức thì, ngay sau khi nắm được cách nhận biết điều bất thường, người bệnh có thể học được cách xác định bất kì thay đổi nào diễn ra (ví dụ, giảm tiếng nhu động ruột). Như vậy người bệnh đã trở thành người khởi

xướng có ý thức của phản hồi thay vì một người bệnh thụ động tiếp nhận. Sự thuyên giảm triệu chứng lập tức tạo điều kiện cho họ nắm được cách thức làm giảm nhẹ bệnh (ví dụ, thư giãn làm giảm tiếng động đường ruột). Bằng cách học này, người bệnh có thể sớm xác định được các triệu chứng và thực hiện cách đối phó làm thuyên giảm chúng. Các phương pháp phản hồi sinh học cũng rất có tác dụng với đau căng đầu và đau đầu Migrain.

D. Xã hội

Những sự nỗ lực từ phía xã hội gồm: gia đình, công việc và những hoạt động giữa các cá nhân. Các thành viên gia đình phải có một số buổi cùng đi với người bệnh đến chỗ bác sĩ để học cách tốt nhất để sống với người bệnh. Điều này đặc biệt quan trọng trong điều trị các rối loạn cơ thể và rối loạn đau. Những nhóm giúp đỡ cùng hoàn cảnh tạo ra bầu không khí cổ vũ người bệnh chấp nhận và sống hoà bình với những vấn đề của mình. Để duy trì được hứng thú lâu dài với công việc có thể cần phải duy trì mối liên hệ trao đổi với giới chủ, bởi vì có thể lại tạo ra những cản trở khi mà thầy thuốc đang chữa trị cho nhân viên bị các vấn đề mạn tính.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt hơn rất nhiều nếu như bác sĩ tuyến cơ sở kịp thời can thiệp trước khi tình hình xấu đi. Sau khi vấn đề chuyển thành mạn tính thì rất khó khăn trong việc tạo ra những chuyển biến tích cực.

CÁC RỐI LOẠN ĐAU DAI DẲNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Phàn nàn dai dẳng về đau
- Các triệu chứng thường quá mức so với dấu hiệu
- Thuyên giảm tối thiểu bằng điều trị cơ bản
- Tiền sử đã đi khám nhiều bác sĩ
- Thường sử dụng một loại thuốc không đặc hiệu

Nhận định chung

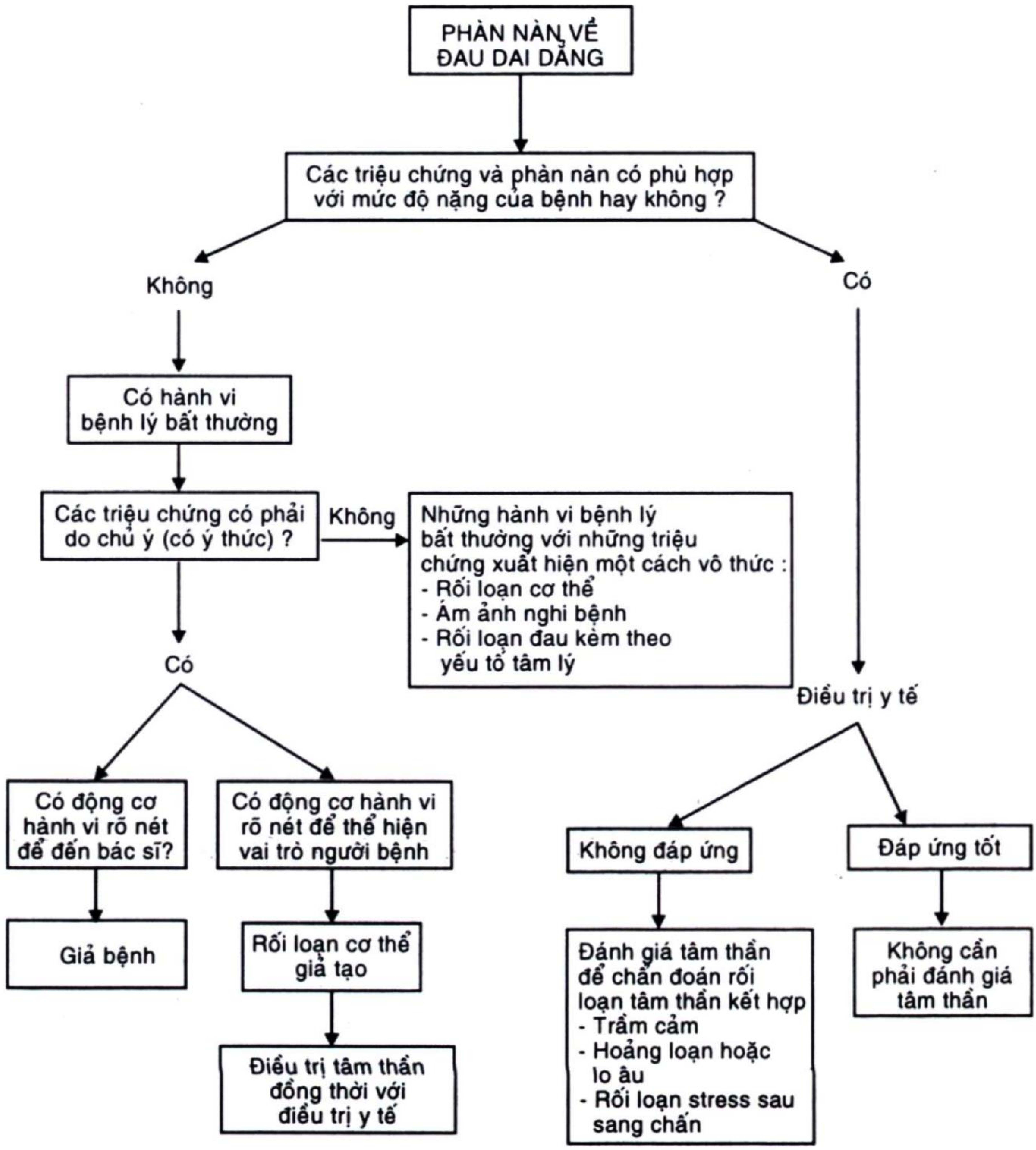
Một vấn đề nảy sinh trong kiểm soát đau chính là thiếu sự phân biệt giữa hội chứng đau cấp và đau mạn tính. Hầu hết các bác sĩ đều tinh thông trong

việc giải quyết những vấn đề đau cấp tính song lại lúng túng với người bệnh có rối loạn đau dai dẳng. Với kiểu đau này, người bệnh thường dùng quá liều thuốc, hay nằm lì trên giường, đi khám nhiều bác sĩ, suy giảm nhiều kĩ năng và ít hứng thú cả trong công việc và vui chơi. Mọi mối quan hệ đều bị ảnh hưởng xấu (kể cả mối quan hệ với bác sĩ) và cuộc sống trở thành cuộc tìm kiếm liên tục sự giúp đỡ. Cuộc tìm kiếm này càng làm phức tạp thêm mối quan hệ thầy thuốc - người bệnh và thường dẫn đến vô số lần thử thuốc, chủ yếu là thuốc an thần với những hậu quả nặng nề liên quan đến việc sử dụng thuốc kéo dài (như tăng tính kích thích, khí sắc trầm cảm). Những thất bại trong điều trị lại càng kích thích phản ứng giận dữ hoặc trầm cảm từ cả phía người bệnh và thầy thuốc và hội chứng đau lại càng xấu đi. Khi ấm ức trở nên quá lớn, họ lai đi tìm bác sĩ khác. Cứ như vậy vòng luẩn quẩn mới lại tiếp tục. Rối loạn đau càng lâu bao nhiêu thì yếu tố tâm lí của lo âu và trầm cảm càng trở nên quan trong bấy nhiêu. Cũng như với các tình trạng khác, việc suy đoán xem đau đó có "thật" hay không chỉ gây ra phản tác dụng. Nó thực sự là "thật" đối với người bệnh và phải chấp nhận nó trước khi cả hai bên có những nỗ lực để giải quyết các rắc rối.

Biểu hiện lâm sàng

Các thành tố của hội chứng đau dai dẳng gồm những biến đổi giải phẫu, lo âu và trầm cảm kéo dài, cáu giận và thay đổi lối sống. Thông thường những biến đổi giải phẫu là không hồi phục bởi lẽ nó phải chịu nhiều can thiệp với những hậu quả không mong muốn ngày càng gia tăng. Hình 8-1 trình bày sơ đồ đánh giá đau dải dẳng và phân biệt nó với các tình trạng tâm thần khác.

Lo âu và trầm cảm dai dẳng cũng làm tăng tính cáu bẳn và phản ứng quá mức với kích thích. Ngưỡng cảm giác đau giảm rõ rệt. Đặc điểm này phát triển thành ám ảnh nghi bệnh lan ra khắp cơ thể và luôn cần sự đảm bảo chắc chắn. Áp lực đè lên bác sĩ trở nên mệt mỏi và thường dẫn đến những phản ứng kín đáo dạng như không thoả mãn hoặc chuyển đến khám ở bác sĩ khác. Người bệnh nhận ra được điều này song họ càng nỗ lực tìm kiếm sự giúp đỡ và vòng tròn luẩn quẩn điển hình lại lặp lại. Người ta ít nói tới lo âu và trầm cảm, dường như có một sự thoả thuận ngầm không đề cập tới vấn đề này.



Hình 8.1 : Sơ đồ đánh giá các thành tố tâm thần của đau dai dẳng

Những thay đổi trong lối sống bao gồm cái gọi là "trò chơi ốm đau". Thường trò chơi này có kịch bản gia đình, trong đó người bệnh chấp nhận vai trò luôn là người ốm đau và vai này cũng là tiêu điểm của sự tác động gia đình, thậm chí có thể trở nên quan trọng trong việc duy trì gia đình. Do vậy cả người bệnh và những thành viên gia đình khác đều không muốn thay đổi vai trò của người ốm. Đòi hỏi được sự quan tâm và những nỗ lực nhằm kiểm soát hành vi người khác xoay quanh vấn đề trọng tâm của kiểm soát những người khác (bao gồm cả các bác sĩ). Những yếu tố văn hoá cũng đóng vai trò nhất định trong hành vi của người bệnh và cả những người quan trọng xung quanh xử lí vấn đề như thế nào. Một số nền văn hoá cổ vũ cho hành vi biểu lộ, trong khi các nền văn hoá khác lại đánh giá cao vai trò khắc kỉ.

Lợi ích thứ hai khác thường giúp người bệnh ở vai trò ốm đau là sự hỗ trợ tài chính hoặc các phúc lợi khác. Thường có những hệ thống như vậy do đó họ lại củng cố sự ốm yếu và cản trở tất cả những cố gắng nhằm lập lại trạng thái ban đầu. Người thầy thuốc cũng vô tình củng cố cho vai trò ốm đau này bởi do chính bản chất của thực tiễn y học là đáp lại những phàn nàn về bệnh tật. Những đề nghị của thầy thuốc thường được đáp lại bằng các phản ứng như: "Vâng, nhưng mà...". Sau đó việc dùng thuốc dường như là cách chủ yếu và điều này dễ làm phát sinh vấn đề phụ thuộc thuốc.

Điều trị

A. Hành vi

Cơ sở của sự tiếp cận nhất quán đối với hội chứng đau dai dẳng chính là chương trình hành vi toàn diện. Trước tiên cần phải xác định và loại trừ được những củng cố âm tính để giảm dùng thuốc và sử dụng có hiệu quả những củng cố dương tính làm di chuyển sự chú ý lên triệu chứng đau. Điều quan trọng hơn là người bệnh phải hợp tác trong nỗ lực làm giảm cơn đau. Thầy thuốc phải chuyển đổi tư tưởng từ chăm sóc sinh-y sang chăm sóc người bệnh. Người bệnh cần phải chấp thuận tranh luận về cơn đau với chỉ riêng bác sĩ, không tranh luận với các thành viên khác trong gia đình. Điều này cũng là nhằm ổn định cuộc sống cá nhân của người bệnh bởi lẽ gia đình cũng đã mệt mỏi với người bệnh. Lúc bắt đầu điều trị, người bệnh được giao những nhiệm vụ tự giúp mình hoạt động tích cực tăng dần đến mức độ tối đa. Đây cũng được xem như là củng cố dương tính. Các nhiệm vụ cũng không được vượt quá khả năng của người bệnh. Người bệnh cũng phải duy trì biểu

đồ tự đánh giá những thành công. Như vậy có thể thấy được rõ ràng sự tiến bộ. Mặt khác người bệnh cũng ghi lại mức độ đau có liên quan đến những hoàn cảnh khác nhau và trạng thái tinh thần lúc bấy giờ để cho việc tránh hoặc "mềm" hoá những tình huống tương tự.

Cũng cần phải tránh những củng cố dương tính cho đau, ví dụ như sợ đồng cảm và chú ý đến đau. Nhấn mạnh đến đáp ứng dương tính đối với các hoạt động có hiệu quả trong việc chuyển sự chú ý ra ngoài hiện tượng đau.

Các kĩ thuật phản hồi sinh học (xem phần Các rối loạn cơ thể) và thôi miên cũng có tác dụng trong việc cải thiện tình trạng ở một số hội chứng đau. Thôi miên có tác dụng cao nhất ở những người bệnh có mức độ từ chối cao hay phản ứng lại với những yêu cầu của bác sĩ. Thôi miên cũng có thể làm giảm tình trạng lo âu, làm thay đổi cảm giác thời gian về cơn đau và hỗ trợ cho thư giãn.

B. Thuốc

Tốt nhất là *chỉ một bác sĩ* theo dõi điều trị tổng hợp. Việc tư vấn nếu có chỉ định và các quy trình kĩ thuật khác sẽ do những chuyên gia thực hiện, song việc theo dõi người bệnh phải do bác sĩ tuyến cơ sở. Không được chuyển viện nếu như điều này làm tăng hy vọng phi thực tế của người bệnh hoặc là cách để bác sĩ từ chối ca bệnh. Thái độ của bác sĩ phải chân thành, quan tâm chăm sóc và tạo sự tin tưởng cho người bệnh - không phải cho việc chữa trị mà cho việc kiểm soát hiện tượng đau, cải thiện tình hình. Nếu người bệnh có biểu hiện nghiện thuốc ngủ thì mục đích điều trị đầu tiên là giải độc.

Nếu có chỉ định thuốc giảm đau hoặc thuốc an dịu thần thì không thể được cho theo phác đồ "kể cũng cần" (xem chương 1). Một phác đồ cứng nhắc làm giảm tác dụng của những thuốc này. Thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, Nortriptylin) và Venlafaxin với liều tăng dần đến mức như dùng trong trầm cảm cũng có thể có tác dụng nhất là trong hội chứng đau thần kinh. Trong những tình trạng khác, hiệu quả của thuốc đối với đau có thể kém hơn, nhưng việc cải thiện tình trạng trầm cảm cũng không kém phần quan trọng. Một số nghiên cứu sớm cho rằng có thể sử dụng Gabapentin (thuốc chống co giật) trong điều trị khí sắc và lo âu cũng có thể sử dụng kết hợp trong điều trị đau thần kinh.

Để hỗ trợ thêm thuốc có thể có nhiều phương pháp thay thế, ví dụ lí liệu pháp và châm cứu.

C. Xã hội

Điều quan trọng là phải ngay từ đầu yêu cầu các thành viên trong gia đình cũng như các cá nhân quan trọng khác đối với người bệnh phải cùng tham gia chữa trị. Những nỗ lực tốt nhất của cả thầy thuốc và người bệnh có thể bị người khác vô tình phá hỏng. Những người này lại nghĩ rằng họ đang "giúp" người bệnh. Chính họ lại có xu hướng củng cố những khía cạnh âm tính của rối loạn đau dai dẳng. Người bệnh trở nên phụ thuộc và lười hoạt động hơn, hội chứng đau trở nên không thay đổi. Ngày càng có nhiều "trò ốm đau" mang tính phá hoại đã được các chuyên gia mô tả trong các rối loạn đau dai dẳng là hậu quả của những nỗ lực mang tính thiện chí nhưng lại là sai lầm của các thành viên trong gia đình. Duy trì liệu pháp với gia đình còn giúp sớm xác định và loại trừ những kiểu hành vi như vậy.

D. Tâm lí

Cùng với liệu pháp nhóm với các thành viên trong gia đình và những người khác, các nhóm người bệnh cũng có thể có tác dụng nếu như được hướng dẫn tốt. Mục tiêu chủ yếu của liệu pháp nhóm cũng như liệu pháp cá nhân là sự tích cực hội nhập của người bệnh. Nhóm có thể là một công cụ mạnh giúp đạt được mục đích này bằng cách phát triển sự đoàn kết, gắn bó hợp tác trong nhóm. Với sự cổ vũ của nhóm, người ta có thể có nỗ lực to lớn mà khi tự mình họ không thể làm được. Liệu pháp cá nhân cần phải trực tiếp hướng tới củng cố cơ chế tự vệ và cải thiện tự đánh giá. Cũng như trong tất cả các liệu pháp tâm lí khác, đối thoại giữa thầy thuốc và người bệnh là yếu tố chủ đạo trong sự thành công của điều trị.

RỐI LOẠN TÂM THẦN TÌNH DỤC

Các giai đoạn của hoạt động tình dục bao gồm kích thích, hưng phấn, cực khoái và thoái trào. Gây kích thích chủ yếu là do yếu tố tâm lí. Phản ứng dẫn đến hưng phấn là hiện tượng cả tâm lí và sinh lí của sung huyết mạch phản ứng đối giao cảm dẫn đến cương cứng ở nam giới và sung huyết môi âm vật ở phụ nữ. Phản ứng cực khoái gồm xuất tinh ở nam giới co cơ vân đáy chậu ở cả nam giới và nữ giới. Thoái trào là từ từ trở lại trạng thái sinh lí bình thường.

Khi các kích thích tình dục - phản ứng cương cứng (sung huyết) và cực khoái - tạo ra phản ứng riêng lẻ ở những người đã quá thích nghi, chúng có thể được xem như là các giai đoạn riêng rẽ và có thể tạo ra những hội chứng khác nhau đáp lại những quy trình điều trị khác nhau.

Biểu hiện lâm sàng

Có ba nhóm rối loạn tình dục chính.

A. Loạn dâm Paraphilias (Rối loạn kích thích tình dục)

Trong những tình trạng này (trước đây gọi là "lệch lạc"), những đối tượng tình dục hoặc những định hướng khác có liên quan đến kích thích tình dục khác giới gây ra giai đoạn kích thích của hoạt động tình dục. Những kích thích đó có thể là giày phụ nữ,trẻ em, động vật, dụng cụ đánh đập hoặc những vụ xâm kích. Đặc điểm chính của kích thích tình dục là chúng thường có nguồn gốc tâm lí ban đầu. Sự nghèo nàn về kinh nghiệm quan hệ tình dục khác giới sẽ càng củng cố đặc điểm này theo thời gian.

Loạn dục phô trương

Là hành vi bộc lộ trơ chẽn bộ phận sinh dục nhằm đạt được kích thích tình dục. Đây là hành vi tình dục thời ấu thơ được chuyển lưu sang đời sống trưởng thành.

Loạn dục cải trang

Là mặc quần áo và đóng vai trò người khác giới nhằm kích thích tình dục. Thói quen "mặc quần áo khác giới" có thể là một phần của thủ dâm. Loạn dục cải trang trong đồng tính luyến ái hoặc trong loạn dục chuyển giới không gây ra kích thích tình dục nhưng có thể là sự thể hiện của lệch lạc tình dục đồng giới hoặc rối loạn giới.

Loạn dâm nhìn trộm

Thể hiện ở việc nhìn trộm người khác giới cởi quần áo hoặc hành động tình dục để tạo kích thích tình dục. Trong cả hai trường hợp loạn dục phô trương và loạn dục nhìn trộm, kích thích tình dục thường dẫn đến thủ dâm. Đây được xem như là sự thay thế hoạt động tình dục.

Loạn dục trẻ em

Sử dụng trẻ em khác giới nhằm đạt được kích thích tình dục và trong nhiều trường hợp hành vi chủ yếu là chiều chuộng, vuốt ve. Sự tiếp xúc thường theo đường miệng. Tuy vậy điều này tuỳ thuộc ở từng người. Nhìn chung loạn dục trẻ em bao gồm các loại tiếp xúc khác nhau. Ở cả hai giới đều có hành vi này. Nhưng do những yếu tố xã hội và văn hoá nên ở nam giới có tỉ lệ cao hơn. Loạn dục trẻ em thường có những khó khăn trong các mối quan hệ tình dục và nam giới thường là những người bị liệt dương.

Loạn luân

Bao gồm quan hệ tình dục với người trong gia đình, hầu hết là với trẻ em. Rối loạn này có nhiều điểm giống với loạn dục trẻ em (loạn dục trẻ em trong gia đình). Những cảm giác loạn luân là thường gặp, tuy nhiên các tập tục văn hoá thường cũng đủ mạnh để ngăn cản sự thể hiện những cảm giác tình dục.

Loạn dục với súc vật

Hành vi giao cấu với động vật nhằm đạt được sự mơn trớn tình dục. Giao cấu với động vật có thể được thực hiện bằng cách đưa bộ phận sinh dục người vào sâu bên trong hoặc cho động vật liếm. Hành vi này ở vùng nông thôn hoặc khu vực hẻo lánh có tỉ lệ cao hơn. Đây được xem như là sự thay thế tiếp xúc tình dục hơn là sự khoái cảm.

Loạn dục gây đau chủ động

Thể hiện ở chỗ thích gây đau đớn cho đối tượng nhằm tạo ra kích thích tình dục, còn **loạn dục gây đau thụ động** là muốn có được kích thích tình dục bằng cách chịu đau đớn. Phần lớn các hoạt động tình dục đều có yếu tố hung bạo (ví dụ như cắn, xé). Tuy vậy sự chấp nhận tình dục cưỡng bức (ví dụ cưỡng dâm) cũng được xem như là hành động ban đầu của hung bạo.

Loạn dục bị hành hạ

Là muốn có được khoái cảm tình dục bằng cách để người khác hành hạ, nô dịch, quăng quật. Điều này nguy hiểm đến tính mạng bởi có thể bị xiết cổ hoặc ngạt thở. Ước tính hàng năm có khoảng 1000 trường hợp tử vong ở nam giới do loạn dục hành hạ (ở nữ, tỉ lệ này thấp hơn nhiều).

Loạn dục xác chết

Là giao cấu với xác chết hoặc sử dụng một phần xác chết cho mục đích kích thích tình dục. Thường kèm theo thủ dâm.

B. Lệch lạc xác định giới

Sự xác định giới về cơ bản, phản ánh sự tự nhận thức sinh học rằng "Mình là con trai" hoặc "Mình là con gái" nhưng cái này đã hình thành ở vào giai đoạn 3 - 4 tuổi. Sự khó chịu về giới thể hiện hướng phát triển xác định giới độc lập với hướng sinh học.

Loạn dục chuyển giới (rối loạn xác định giới)

Là sự nỗ lực từ chối hoặc thay đổi giới sinh học bằng cách duy trì sự xác định giới độc lập. Loạn dục chuyển giới không phải là sự lựa chọn giữa hai giới mà thường là sự tiếp nhận giới khác với các thái độ, cảm giác, huyễn tương và thậm chí lựa chọn cả giọng điệu cho phù hợp. Tất cả những điều này đã có mầm mống từ đầu thời kì phát triển. Ví dụ, người đàn ông loạn dục chuyển giới trọng hành vi, ngôn ngữ và tưởng tượng thời nhỏ cứ như là phụ nữ vậy. Họ không vượt ra ngoài những kiểu hành vi của phụ nữ, không làm những nghề coi như của đàn ông; họ chẳng thích thú gì với dương vật hoặc như là bằng chứng về nam tính hoặc là cơ quan cho hành vi sinh dục. Mong muốn thay đổi giới đã bắt đầu từ rất sớm và có thể tích luỹ, chi phối lối sống kiểu phụ nữ, tìm cách điều trị bằng hormon và phẫu thuật ví dụ, cắt bỏ bộ phận sinh dục nam và tạo hình âm đạo.

Loạn dục đồng giới

Không còn được coi là rối loạn tình dục nữa. Mặc dù vậy Kinsey cho rằng có tỉ lệ cao, nhưng những nghiên cứu gần đây cho thấy khoảng 6% đàn ông và 3% phụ nữ có hành vi tình dục đồng giới ở tuổi trưởng thành. Vấn đề nảy sinh khi cá nhân có những khó khăn trong việc tiếp nhận hoặc định hướng giới hoặc do stress trong xã hội rằng không thể chấp nhận được.

C. Rối loạn chức năng tâm thần tình dục

Mục này bao gồm một nhóm lớn các rối loạn cương cứng và cực khoái. Ở đây thường bao gồm cả những vấn đề thích ứng giới, giáo dục và kĩ thuật. Những vấn đề này thường được các bác sĩ tuyến cơ sở tranh luận, chẩn đoán và điều trị.

Ở nam giới, có hai dạng rối loạn chính: bất lực và rối loạn xuất tinh.

Bất lực (rối loạn chức năng cương cứng). Là hiện tượng không có khả năng đạt được hoặc duy trì sự cương cứng để đáp ứng hoạt động giao hợp. Người bệnh thỉnh thoảng sử dụng những thuật ngữ để chỉ xuất tinh sớm. Cần phải hỏi bệnh kĩ bởi lẽ rối loạn cương cứng có thể do yếu tố tâm lí, sinh lí hoặc cả hai. Phần lớn những rối loạn này là do sinh lí bệnh và ở các mức độ khác nhau và có thể điều trị được. Sau khi vấn đề xuất hiện, trong tiền sử ít khi có cương cứng - đặc biệt cương dương vật ban đêm mà điều này cũng có thể dùng thiết bị đánh giá được hoặc trong nghiên cứu giấc ngủ ở Labô ngủ - thì đây là bằng chứng về căn nguyên tâm lí. Cũng phải thận trọng lưu ý rằng giảm cương cứng dương vật ban đêm có thể xuất hiện ở một số trường

hợp bị trầm cảm. **Bất lực tâm lí** thường do mối quan hệ cá nhân nhân cách hoặc yếu tố nội tâm lí (ví dụ hôn nhân không hài hoà, trầm cảm). **Các yếu tố thực thể** (thường phát triển từ từ) bao gồm xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, tiểu đường, lạm dụng thuốc (rượu, nicotin, thuốc ngủ, thuốc kích thích) các dược phẩm, các thuốc chống tiết cholin, các thuốc hạ huyết áp, các thuốc kháng histamin, disulfiram, tất cả các thuốc hướng thần, thuốc ngủ, oestrogen, suy hệ thống cơ quan (tuần hoàn, tim , phổi, thận), biến chứng sau mổ (cắt tuyến tiền liệt, phẫu thuật mạch, lưng), chấn thương (tổn thương đĩa đệm và dây sống),các rối loạn nội tiết (tuyến yên, tuyến giáp, thượng thận, sinh dục), thiếu kẽm, các rối loạn thần kinh (xơ cứng đa ổ, u não, bệnh thần kinh ngoại vi, chấn thương, thiếu máu ác tính, giang mai), những vấn đề về tiết niệu (hẹp bao quy đầu), và những bất thường phát triển tâm thần tiên phát (hội chứng Klinefelter)

Rối loạn phóng tinh. Bao gồm xuất tinh sớm, không có khả năng xuất tinh, và xuất tinh ngược (có người thậm chí bị bất lực vẫn có thể xuất tinh). Xuất tinh thường có quan hệ chặt chẽ với cực khoái. Việc kiểm soát xuất tinh là một hành vi mắc phải tối thiểu ở tuổi thiếu niên với mức độ tối thiểu và tăng dần cùng với kinh nghiệm. Các yếu tố bệnh lí là những yếu tố can thiệp vào quá trình tập kiểm soát, hầu hết là kém hiểu biết tình dục, những yếu tố nội tâm thần (lo âu, tự buộc tội, trầm cảm) và kém thích ứng giữa các cá nhân (những vấn đề về hôn nhân, thiếu trách nhiệm của bạn tình, xung đột quyền lực) đều là những yếu tố thường gặp. Những nguyên nhân thực thể bao gồm sự can thiệp vào phân bố thần kinh giao cảm (thường do phẫu thuật hoặc chấn thương) và ảnh hưởng của các thuốc (ví dụ, SSRI hoặc ức chế giao cảm). Ở phụ nữ có hai dạng rối loạn chức năng tình dục, phổ biến nhất là co thắt âm đạo và lãnh cảm.

Co thắt âm đạo là một đáp ứng có điều kiện, trong đó xuất hiện cơn co cơ vùng đáy chậu khi có bất kì kích thích vào khu vực này. Mong muốn là để tránh đưa dương vật vào. Cũng có thể có đáp ứng tình dục và cương cứng. Kích thích vào âm vật cũng có thể gây ra cực khoái.

Lãnh cảm là tình trạng phức tạp, trong đó nhìn chung là không có đáp ứng tình dục. Người phụ nữ có những khó khăn trong tiếp nhận cảm giác tình dục và không có đáp ứng cương cứng. Hoạt động tình dục thay đổi từ né tránh mạnh mẽ tình dục đến thi thoảng có những cơn cực khoái. Đôi khi cũng cần phải phân biệt giữa rối loạn chức năng cực khoái với lãnh cảm.

Trong rối loạn chức năng cực khoái, người phụ nữ vẫn có đáp ứng cương cứng nhưng với các mức độ khó khăn luôn thay đổi để đạt cực khoái. Nguyên nhân của rối loạn chức năng bao gồm kĩ thuật tình dục nghèo nàn, sớm có những chấn thương tình dục, mất hài hoà quan hệ giữa các cá nhân (xung đột vợ chồng, sử dụng tình dục như là phương tiện kiểm soát), và những vấn đề nội tâm thần (lo âu, sợ hãi, buộc tội). Những nguyên nhân thực thể bao gồm bất kỳ tình trạng nào gây ra đau đớn trong quan hệ tình dục, bệnh lí vùng chậu, hẹp cơ học, và thiếu hụt thần kinh

Rối loạn ham muốn tình dục bao gồm giảm hoặc không có mong muốn tình dục với người khác giới và có thể là do nguyên nhân thực thể hoặc những khó khăn tâm lí (ví dụ lo âu, né tránh ám ảnh sợ). Bất kì một bệnh mạn tính nào cũng đều làm thu hẹp ham muốn. Những rối loạn hormon, bao gồm nhược năng tuyến sinh dục hoặc sử dụng các hợp chất kháng androgen như syproteron acetat, và những suy thận mạn tính cũng đều làm giảm hoạt động tình dục. Rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ, cần sa và một số loại thuốc khác cũng có thể ảnh hưởng đến động cơ và hoạt động tình dục.

Điều trị

A. Loạn dâm và những rối loạn xác định giới tính

1. Tâm lí

Rối loạn kích thích tình dục bao gồm lệch lạc hoạt động tình dục (loạn dâm), đặc biệt là những hoạt động mang tính chất bề ngoài (ví dụ loạn dục nhìn trộm) và những rối loạn mới xuất hiện đều có thể được chỉ định liệu pháp tâm lí. Tiên lượng tốt hơn nếu như động cơ xuất phát từ phía cá nhân chứ không phải từ hệ thống xã hội. Tuy nhiên cũng phải thấy rằng sự can thiệp của luật pháp nhiều khi là động cơ chính để điều trị bởi vì tình trạng bệnh dai dẳng và được củng cố cho đến khi xảy ra những va chạm với pháp luật. Các liệu pháp thường tập trung vào những cản trở với đáp ứng kích thích tình dục bình thường và sự kì vọng chủ yếu vẫn là hành vi lệch lạc sẽ giảm còn hành vi bình thường sẽ tăng.

2. Hành vi

Trong các rối loạn vai trò giới tính người ta thường sử dụng kĩ thuật tạo tác và phản hồi song nhìn chung ít kết quả. Trong một số trường hợp các kĩ thuật đóng vai, mô hình hành vi cũng cải thiện những rối loạn kích thích

tình dục. Ấn tượng cảm xúc đôi khi có tác dụng làm giảm lo âu trong những vấn đề loạn dục đồ vật.

3. Xã hội

Mặc dù không làm thay đổi kiểu kích thích tình dục hoặc vai trò giới tính, các nhóm tự giúp đỡ cũng có tác dụng hỗ trợ quá trình thích ứng với xã hội vốn chưa có thiện cảm. Một điều cũng rất quan trọng khác là cần chú ý đến gia đình. Điều này sẽ giúp cho các cá nhân chấp nhận tình trạng của họ và làm giảm nhẹ tình trạng tự buộc tội.

4. Thuốc

Medroxyprogesteron acetat là một chất ngăn chặn động cơ tình dục, thường được dùng để dập tắt những hành vi tình dục rối loạn ở nam giới ở mọi lứa tuổi. Thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng ba tuần và nói chung thuốc có tác dụng hai chiều. Fluoxetin hoặc các SSRI khác có thể hạn chế một số hành vi tình dục xung động, trong đó có cả loạn dâm. Mặc dù một số trường hợp loạn dục chuyển giới có được điều trị bằng phẫu thuật tái tạo bộ phận sinh dục, song nhiều trường hợp bị loại bởi những thời kì sống thử là phụ nữ trước khi phẫu thuật.

B. Rối loạn chức năng tâm thần tình dục

1. Thuốc

Điều quan trọng nhất là phải xác định nguyên nhân có thể điều chỉnh được, thậm chí nếu như tình trạng không thể điều chỉnh được thì việc xác định nguyên nhân đặc hiệu cũng giúp cho người bệnh chấp nhận tình trạng. Cũng cần phải tránh sự mất hài hoà trong đời sống vợ chồng. Trong tất cả những rối loạn chức năng tình dục, bất lực là tình trạng có khả năng có cơ sở thực thể. Do có tác dụng chung là trì hoãn phóng tinh nên các thuốc SSRI có hiệu quả đối với những trường hợp phóng tinh sớm.

2. Hành vi

Sử dụng những kĩ thuật điều kiện đối với các hội chứng do đáp ứng có điều kiện cho những kết quả rất tốt. Có thể sử dụng giải cảm ứng kết hợp với nong Hegar từ từ và kĩ thuật thư giãn để điều trị co thắt âm đạo. Masters và Johnson đã sử dụng cách tiếp cận hành vi trong tất cả những rối loạn chức năng tình dục cùng với liệu pháp tâm lí hỗ trợ và cải thiện mối quan hệ vợ chồng

3. Tâm lí

Sử dụng liệu pháp tâm lí là sự lựa chọn tốt nhất đối với những trường hợp có khó khăn trong quan hệ cá nhân hoặc những vấn đề nội tâm thần.

Lo âu và buộc tội cha mẹ trong vấn đề giới tính cũng góp phần vào rối loạn chức năng tình dục. Tuy nhiên ngay cả trong những trường hợp như vậy, tiếp cận kết hợp tâm lí - hành vi thường cho kết quả rất nhanh

4. Xã hội

Sự gần gũi của những người khác (ví dụ, mẹ vợ) trong công việc gia đình thường là một yếu tố ức chế trong quan hệ tình dục. Trong những trường hợp như vậy, một số hoạt động xã hội có thể giúp làm nhẹ vấn đề.

CÁC RỐI LOẠN NHÂN CÁCH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử kéo dài sự quay trở lại thời thơ ấu
- Hành vi kém thích ứng được lặp đi lặp lại.
- Tự trọng thấp và kém tin cậy.
- Khả năng nhìn lại quá khứ ở mức độ tối thiểu và có xu hướng buộc tội người khác trong mọi vấn đề.
- Những khó khăn chủ yếu trong mối quan hệ giữa các cá nhân hoặc xã hội.
- Trầm cảm với lo âu khi hành vi kém thích ứng gặp thất bại.

Nhận định chung

Nhân cách - một cấu trúc giả thuyết - là kết quả của tố bẩm di truyền và sự tác động qua lại kéo dài của cá nhân với những động cơ cá nhân và với ảnh hưởng từ bên ngoài (tác động qua lại cha mẹ - con cái, ảnh hưởng của bạn bè, những sự kiện ngẫu nhiên). Tổng hiệu ứng của những tác động đó tạo nên những đặc điểm riêng biệt về hành vi nhằm thích ứng với môi trường và đặc trưng cho từng cá nhân. Cấu trúc của nhân cách hoặc tính cách, là bộ phận cấu thành của tự nhận thức và đó cũng là phần quan trọng trong xác định nhân cách.

Việc phân loại thể rối loạn phụ thuộc vào những triệu chứng chủ đạo và mức độ nặng của chúng. Hầu hết những rối loạn nặng - đó là những rối loạn dẫn người bệnh đến xung đột sâu sắc với xã hội - đều có xu hướng phân thành chống đối xã hội (nhân cách bệnh), hoặc ranh giới.

Rối loạn nhân cách được xem như là bảng ma trận của một số vấn đề tâm thần nặng nề (ví dụ, dạng phân liệt, có liên quan đến phân liệt; dạng né tránh, có liên quan đến một số rối loạn lo âu)

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Bảng 8- 3. Rối loạn nhân cách - phân loại và biểu hiện lâm sàng

Rối loạn nhân cách	Biểu hiện lâm sàng
Dạng hoang tưởng (Paranoid)	Tự vệ, mẫn cảm, ra vẻ bí mật, nghi ky, quá lo lắng kèm theo đáp ứng cảm xúc hạn chế
Dạng phân liệt	Bướng bỉnh, hướng nội, kín đáo, tránh các mối quan hệ gần gũi
Xung động	Thích hoàn hảo, tự kỉ trung tâm, thiếu quyết đoán, kèm theo những kiểu tư duy cứng nhắc và cần phải được kiểm soát
Hysteria	Phụ thuộc, không chín chắn, cám dỗ, tự kỉ trung tâm, tự cao, cảm xúc không ổn định
Kiểu phân liệt	Mê tín dị đoan, cách li xã hội, đa nghi kèm theo thu hẹp quan hệ giữa các cá nhân và ngôn ngữ rời rạc
Ái kỉ	Thích phô trương, quan trọng hóa, ám ảnh quyền lực, thiếu quan tâm đến người khác kèm theo đòi hỏi quá đáng sự chú ý của người khác
Tránh né	Sợ bị phản đối, phản ứng quá mức đối với những phản đối và thất bại kèm theo, kém nỗ lực xã hội và tự trọng thấp
Phụ thuộc	Thụ động, dễ chấp nhận, không có khả năng ra quyết định, thiếu tự tin và tự trọng
Thụ động - hung tính	Bướng bỉnh, hay chần chừ, hay lý sự, hay dỗi hờn, không tự lo liệu được, trung thành, có thái độ âm tính với các nhà chức trách
Chống đối xã hội	Ích kỷ, chai cứng, bừa bãi, xung đột, không có khả năng rút kinh nghiệm, có những vấn đề về luật pháp
Ranh giới	Xung động, các mối quan hệ giữa các cá nhân không ổn định và căng thẳng; hay phải chịu cáu giận, sợ hãi hoặc buộc tội; thiếu tự kiểm tra và tự thực hiện mục đích; có những vấn đề về tự xác định và cảm xúc không ổn định; hay có ý định tự sát (vấn đề nghiêm trọng - có đến 80% số người bệnh ranh giới đã có lúc có ý định tự sát trong quá trình điều trị nội tiết. Khoảng 5% số trường hợp tự sát thành công); có hành vi hung hăng cảm giác trống rỗng và đôi khi có trường hợp mất bù loạn thần. Nhóm này có tỷ lệ lạm dụng thuốc cao, đóng vai trò đáng kể trong triệu chứng học. Điều này dễ vượt sang các tiêu chuẩn chẩn đoán khác, đặc biệt là rối loạn khí sắc và rối loạn stress sau sang chấn.

Chẩn đoán phân biệt

Người bệnh rối loạn nhân cách thường có biểu hiện lo âu và trầm cảm khi những cơ chế chống đỡ bệnh lí bị đổ vỡ và những triệu chứng này có thể giống với những triệu chứng xuất hiện trong rối loạn lo âu. Thi thoảng những trường hợp nặng hơn có thể mất bù trừ và chuyển sang loạn thần do tác động của stress và giống các rối loạn loạn thần.

Điều trị

A. Xã hội

Những môi trường xã hội và điều trị dạng như bệnh viện ban ngày, nhà trung chuyển, cộng đồng tự giúp đỡ tạo nên sự hỗ trợ cho từng người thay đổi hành vi của mình. Người bệnh rối loạn nhân cách thường gặp thất bại trong các công việc của mình cũng như những khó khăn trong việc lĩnh hội kinh nghiệm, làm tổn thương uy tín. Sử dụng các mối quan hệ bình đẳng và tái lập lại trong trường hợp có thể ở cộng đồng được tổ chức tốt góp phần tăng cường hiệu quả điều trị và cơ hội tập luyện. Khi phát hiện được sớm vấn đề, cả nhà trường và gia đình vẫn phải được xem như là trọng tâm trong việc tạo ra áp lực xạ hội nhằm thay đổi hành vi, cụ thể sử dụng cả các kĩ thuật hành vi.

B. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi được sử dụng chủ yếu gồm: điều kiện tạo tác và điều kiện phản hồi. Trước đây người ta chỉ nhấn mạnh đến việc nhận thức được các hành vi phù hợp và củng cố nó bằng khen hoặc phần thưởng. Những phản ứng ngược lại thường được hiểu là sự trừng phạt, mặc dù nó bao gồm một loạt các hình thức từ nhắc nhở nhẹ nhàng đến các hình thức trừng phạt đặc biệt, dạng như cắt bỏ một số quyền lợi. Trong trường hợp này, sự trừng phạt đóng vai trò là một đáp ứng đối với những hành vi không phù hợp. Sự dập tắt này thể hiện rằng hành vi không phù hợp không được đáp ứng và người bệnh cần phải từ bỏ dạng hành vi đó. Những hành vi như bĩu môi, hờn dỗi sẽ nhanh chóng bị hạn chế do không gây được phản ứng.

C. Tâm lí

Sự can thiệp tâm lí được thực hiện trong nhóm là tốt nhất. Liệu pháp nhóm có tác dụng tốt đối với những trường hợp cần phải cải thiện hành vi giữa các cá nhân (ví dụ dạng phân liệt và không phù hợp có khó khăn trong

giao tiếp với người xung quanh). Dạng điều trị này cũng có hiệu quả đối với những người bệnh kiểu nghệ sĩ - những người thường hành động một cách tuỳ hứng và khác thường. Áp lực của nhóm đồng đẳng cũng có xu hướng kìm hãm những hành vi vội vàng. Mặt khác nhóm cũng nhanh chóng xác định được kiểu hành vi của người bệnh và giúp làm tăng giá trị của tự đánh giá. Do vậy những hành vi không phù hợp trước đây có thể dễ dàng được kiểm soát và hạn chế. Liệu pháp cá nhân ngay từ đầu phải là liệu pháp hỗ trợ, cụ thể nhằm giúp đỡ người bệnh tái ổn định và phát huy cơ chế tự vệ. Nếu cá nhân có thể tự quan sát, phân tích hành vi của mình thì có thể sử dụng liệu pháp nội quan và kéo dài hơn. Thầy thuốc cần phải có khả năng kiểm soát những cảm giác phản di chuyển (thường là âm tính) duy trì ranh giới phù hợp trong mối quan hệ (không có sự tiếp xúc cơ thể hay hàm ý như vậy), và kìm hãm đối đầu

D. Thuốc

Nhìn chung hiếm khi có chỉ định điều trị nội trú trừ những trường hợp có ý định tự sát. Hầu hết các trường hợp có thể được điều trị tại các trung tâm chữa trị ban ngày hoặc trong cộng đồng tự giúp đỡ. Có thể chỉ định thuốc ức chế tâm thần trong một giai đoạn ngắn với những rối loạn nội tâm thần không hồi phục tạm thời chuyển thành loạn thần nhất thời (ví dụ dùng Haloperidol uống 2 - 5 mg/3 - 4 giờ cho đến khi người bệnh ổn định và tiếp xúc được với xung quanh). Trong đại đa số các trường hợp, thuốc này chỉ được dùng trong vài ngày và dừng ngay sau khi người bệnh trở lại mức độ thích ứng trước đây. Cũng có thể dùng Carbamazepin, 400 - 800 mg/ngày, uống chia liều để khắc phục tính mất kiểm soát hành vi. Thuốc chống trầm cảm có tác dụng cải thiện lo âu, trầm cảm và nhạy cảm với các phản hồi ở một số người bệnh thể ranh giới. Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có lựa chọn (SSRI) cũng có thể làm giảm hành vi hung tính ở người bệnh xung động - kích động.

Tiên lượng

Nhìn chung những rối loạn chống đối xã hội và ranh giới có tiên lượng khiêm tốn. Những người bệnh có kết cục xấu có nhiều khả năng có tiền sử cha mẹ lạm dụng thuốc và có tiền sử rối loạn khí sắc trong gia đình. Còn những người bệnh rối loạn dạng phân liệt hoặc thụ động - hung tính có tiên lượng tốt hơn nếu được điều trị phù hợp.

TÂM THẦN PHÂN LIỆT VÀ CÁC RỐI LOẠN LOẠN THẦN KHÁC

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Xa lánh xã hội, thường tiến triển chậm và hay kèm theo lười chăm sóc bản thân.
- Mất ranh giới cái tôi (Ego) kèm theo mất khả năng tự xác định mình như là một thực thể độc lập.
- Mất liên tưởng tư duy, thường kèm theo tư duy chậm chạp hoặc chấp nhận hời hợt và nhanh chóng chuyển từ chủ đề này sang chủ đề khác.
- Tự say mê trong tư duy thầm kín và thường có những bận tâm về tôn giáo hoặc tính dục.
- Có ảo thanh, thường có tính chất xúc phạm.
- Có hoang tưởng, thường là tự đại hoặc sợ bị truy hại.
- Các triệu chứng kéo dài ít nhất 6 tháng.

Các dấu hiệu bổ trợ:

- Cùn mòn cảm xúc hoặc nhanh chóng thay đổi khí sắc mà không phụ thuộc vào hoàn cảnh.
- Mẫn cảm với các kích thích môi trường kèm theo cảm giác tăng nhận thức giác quan.
- Thay đổi hành vi không phù hợp với kích thích môi trường bên ngoài.
- Tư duy cụ thể kèm theo không có khả năng trừu tượng hoá, khái quát hoá không phù hợp.
- Giảm tập trung chú ý và càng kém đi do ảo giác và hoang tưởng.
- Giải thể nhân cách, có những lúc hành động như một người ngoài quan sát hành vi của mình .

Nhận định chung

Các rối loạn tâm thần phân liệt (TTPL) là nhóm các hội chứng rối loạn tư duy, khí sắc và toàn bộ hành vi cũng như là kém chọn lọc kích thích. Việc mô tả đặc điểm cũng như về mặt thuật ngữ của những rối loạn này còn đang rất tuỳ tiện và chịu ảnh hưởng của những yếu tố văn hoá, xã hội và các trường phái tâm thần học khác nhau.

Hiện tại người ta cho rằng nguyên nhân gây ra các rối loạn tâm thần phân liệt là do nhiều yếu tố: di truyền, môi trường và các thành tố sinh lí

bệnh dẫn truyền thần kinh. Cho đến nay cũng chưa có phương pháp xét nghiệm nào khẳng định cho chẩn đoán tâm thần phân liệt. Có thể có hoặc không có tiền sử về những khủng hoảng lớn trong đời sống cá nhân (đổ vỡ, tổn thất, bệnh cơ thể) trước khi sự tan rã tâm thần trở nên rõ nét. "Các rối loạn loạn thần khác" là những rối loạn giống với rối loạn tâm thần phân liệt ở các triệu chứng cấp tính nhưng ít có ảnh hưởng lan toả theo thời gian. Cá nhân thường vẫn hoạt động được ở mức độ cao. Các pha loạn thần cấp thường không làm đảo lộn lối sống của người bệnh và họ có thể nhanh chóng trở lại mức độ hoạt động ban đầu.

Phân loại

A. Các rối loạn tâm thần phân liệt

Các rối loạn tâm thần phân liệt thường được chia nhỏ trên cơ sở một số hiện tượng nổi trội nào đó thường xuất hiện. Điển hình của **tâm thần phân liệt thể vô tổ chức (thanh xuân)** là tính không nhất quán và tính không hợp lí hoặc cảm xúc lụi tàn. Với **tâm thần phân liệt thể căng trương lực** thì điển hình là những rối loạn tâm thần - vận động của một kích thích nào đó (tính thiếu mục đích và định hình) hoặc tính cứng nhắc kết hợp với tự kỉ. Ít khi xảy ra sự lựa chọn nhanh chóng giữa kích thích và sững sờ (xem hội chứng căng trương lực phần dưới). **Tâm thần phân liệt thể hoang.tưởng** bao gồm hoang tưởng bị truy hại hoặc tự đại rõ rệt thường kèm theo ảo giác có nội dung tương tự. **Tâm thần phân liệt thể không bất định** được dùng cho những rối loạn tâm thần phân liệt mà các triệu chứng chưa đủ mức độ đặc hiệu cho chẩn đoán một thể nào. **Tâm thần phân liệt thể di chứng** bao gồm những người bệnh đã có pha rõ ràng cho chẩn đoán tâm thần phân liệt nhưng hiện tại không có các triệu chứng của loạn thần rõ rệt mặc dù vẫn có những dấu hiệu nhẹ như xa lánh xã hội, cảm xúc cùn mòn và hành vi lập dị.

B. Các rối loạn Paranoid (hoang tưởng)

Các rối loạn hoang tưởng là những trạng thái loạn thần trong đó triệu chứng chủ yếu vẫn là hoang tưởng bị truy hại dai dẳng với giảm tối thiểu hoạt động hàng ngày (các rối loạn tâm thần phân liệt thể hiện sự giảm rõ rệt). Hoạt động trí tuệ và nghề nghiệp chỉ bị ảnh hưởng chút ít, trong khi đó các quan hệ xã hội và vợ chồng có xu hướng bị ảnh hưởng rõ rệt. Không phải lúc nào cũng có ảo giác. Rất nhiều người bệnh nhóm này đã bị chẩn đoán nhầm là tâm thần phân liệt thể Paranoid.

C. Các rối loạn cảm xúc - phân liệt

Các rối loạn cảm xúc phân liệt là những trường hợp không phù hợp với một chẩn đoán tâm thần phân liệt hay rối loạn cảm xúc nào. Đây thường là những trường hợp kèm theo các triệu chứng cảm xúc thường đến trước hoặc xuất hiện đồng thời với các biểu hiện loạn thần.

D. Rối loạn dạng phân liệt

Các triệu chứng của rối loạn dạng phân liệt giống với các rối loạn tâm thần phân liệt ngoại trừ thời gian chưa đủ sáu tháng nhưng trên một tuần.

E. Rối loạn loạn thần phản ứng ngắn

Những rối loạn này kéo dài dưới một tuần. Đó là hậu quả của stress tâm lí. Thời gian càng ngắn thì thuyên giảm càng nhanh và tiên lượng tốt hơn.

F. Loạn thần khởi phát muộn

Ở những người xuất hiện các triệu chứng loạn thần sau tuổi 60 thì có đến 40% số trường hợp có những bất thường về thực thể não. Các triệu chứng loạn thần khá điển hình chủ yếu là IQ thấp và giảm sút hoạt động nhận thức.

G. Các trạng thái loạn thần không điển hình

Nhóm này bao gồm các trạng thái có những triệu chứng loạn thần khác nhau. Nguyên nhân thường không rõ ràng, những sự kiện sau đó (ví dụ các triệu chứng mới) có thể làm rõ chẩn đoán. Một ví dụ phổ biến nhất là trạng thái loạn thần mạn tính tiến triển hoặc trong những giai đoạn không lạm dụng thuốc nặng hoặc sau khi ngừng thuốc. Một số trạng thái khác gồm có: rối loạn chức năng thuỳ thái dương, nhiễm HIV và nhiều trạng thái khác cần chẩn đoán phân biệt (xem phần dưới). Các trạng thái này thường có tiền sử bệnh tật rõ ràng, khởi đầu đột ngột và diễn tiến bệnh xen kẽ với các giai đoạn không có triệu chứng.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng và dấu hiệu thay đổi rõ rệt ở những cá nhân khác nhau cũng như ở các giai đoạn khác nhau trên cùng một người. **Diện mạo** của người bệnh có thể kì dị, ăn mặc lôi thôi. Nhìn chung, **vận động** giảm sút, mặc dù có thể chuyển từ sững sờ căng trương lực đến kích động điên cuồng. Nét nổi bật trong **hành vi xã hội** là xa lánh xã hội kèm theo bất ổn trong quan hệ liên nhân cách và giảm khả năng biểu lộ sự hài lòng. Thường có sự

lệ thuộc và tự nhận thức kém. **Ngôn ngữ cũng thay đổi**. Từ ngữ mang tính cụ thể nhiều hơn là tượng trưng, kèm theo tình trạng dông dài, không liên quan với nhau (thỉnh thoảng lại có thể có trạng thái tự kỉ) trong các pha cấp tính. Ít khi xuất hiện chứng tạo từ mới, nhại lời, nói lắp liên hồi. Cảm xúc bị cùn mòn, đôi khi không phù hợp. Hầu hết các trường hợp đều có trầm cảm nhưng nó thể hiện không rõ ràng trong những pha loạn thần cấp và rõ ràng hơn trong thời kỳ thuyên giảm. Đôi khi **trầm cảm** bị chẩn đoán nhầm với tác dụng phụ mất vận động của thuốc chống loạn thần. Điều này cũng liên quan đến trạng thái buồn chán, chính trạng thái này làm các triệu chứng bệnh xấu thêm và giảm khả năng đáp ứng điều trị. Nhìn chung người bệnh không thể làm được việc, thời gian cảm thấy nặng nề và điều này tạo cơ hội cho các hoạt động xấu như lạm dụng thuốc, xa lánh xã hội làm nặng thêm các triệu chứng loạn thần.

Nội dung tư duy. Có thể rất khác nhau từ một vài ý tưởng cho đến cả một tổ hợp phong phú các hoang tưởng kèm theo kiểu tư duy đã lỗi thời. Sau cả một cuộc đối thoại dài họ vẫn băn khoăn là liệu đã truyền tải được một chút thông tin nào chưa. Các kích thích cũng tạo ra những đáp ứng rất khác nhau.

Trong một số trường hợp, một câu hỏi đơn giản cũng có thể gây ra cơn giận dữ, trong khi đó ở một lúc khác thì nó lại chẳng gây ra một đáp ứng nào (căng trương lực). Khi ý tưởng Paranoid hiện diện, người bệnh thường hay bồn chồn và kém hợp tác. **Hoang tưởng** là nét điển hình của tư duy Paranoid, nó thường có dạng thu hút tâm trí người bệnh, dường như những hành vi của người khác là rất nguy hiểm. Do vậy người bệnh thường có những hành động đối phó, ví dụ như khoá cửa sổ, cửa ra vào, giữ vũ khí, dán lớp lá nhôm lên trần nhà để chống sóng ra đa và nhiều hành động kì dị khác. Hoang tưởng về cơ thể xoay quanh những vấn đề như cơ thể bị mục nát, ròi bọ đục khoét. **Méo mó tri giác** thường chủ yếu là ảo thính (ảo thị thường liên quan đến trạng thái tâm thần thực tổn) và có thể có cả hư giác (tri giác nhầm) như hình ảnh tri giác bị thay đổi về kích cỡ hoặc độ sáng. Ảo giác nội cảm (cảm giác não bốc cháy, cảm giác máu chảy trong mạch máu), ít khi xuất hiện. Ngoài ra cũng có thể có một số hiện tượng như: cảm giác khiếp sợ không biết cách đùa cợt, trầm cảm hoá (cảm giác bị tách khỏi chính mình) và sợ bị huỷ diệt. Bất kì một triệu chứng nào kể trên cũng đều làm tăng cao mức độ lo âu, tăng tính kích thích và có thể dẫn đến hoảng loạn và ý tưởng tự sát vì người bệnh không đối phó được.

Các triệu chứng tâm thần phân liệt được chia thành hai loại; dương tính và âm tính. Các triệu chứng dương tính bao gồm ảo giác, hoang tưởng và rối loạn tư duy hình thức. Sự xuất hiện của các triệu chứng này có liên quan đến hoạt động tăng tiết dopamin (D2) trong vùng viền trung gian (Mesolimbic region). Các triệu chứng âm tính bao gồm giảm sút các khả năng xã hội, cùn mòn cảm xúc, ngôn ngữ nghèo nàn và có khả năng liên quan đến giảm tiết dopamin trong hệ thống liên vỏ (Mesocortical system).

Giãn não thất và teo vỏ não, như thường thấy trên chụp CT scan., có liên quan đến quá trình mạn tính, tổn hại nặng quá trình nhận thức và không đáp ứng với thuốc an thần. Giảm hoạt động thuỳ trán trên chụp cắt lớp phát xạ position (PET) có liên quan đến những triệu chứng âm tính.

Sự phát triển pha cấp tính trong tâm thần phân liệt thường là sản phẩm cuối của một quá trình mất bù từ từ. Ấm ức và lo âu thường xuất hiện sớm, sau đó là trầm cảm và xa lánh, sự chống đỡ không hiệu quả tăng dần từng ngày. Điều này dễ dẫn đến cảm giác hoảng loạn và tăng vô tổ chức với mất khả năng thử và đánh giá tính hiện thực của tri giác. Trạng thái thường được gọi là phân rã tâm thần gồm hoang tưởng, tự kỉ và thâm nhập tâm thần kèm theo chấp nhận trạng thái mất bù. Quá trình này thường bị phức tạp thêm bởi sử dụng cafe, rượu, và các chất kích thích khác. Tuổi thọ của người bệnh tâm thần phân liệt thường ngắn hơn 20% so với bình thường (do tỉ lệ tử vong cao ở những người trẻ hơn)

Chứng uống nhiều có thể gây ngộ độc nước có giảm natri máu được đặc trưng bằng các triệu chứng lú lẫn, ngủ lịm, loạn thần, cơn co giật và thậm chí có thể tử vong. Những hiện tượng này có thể xảy ra ở bất kì rối loạn tâm thần nào, nhưng điển hình nhất vẫn là ở tâm thần phân liệt. Những vấn đề này lại càng làm nặng nề thêm các triệu chứng của tâm thần phân liệt. Những yếu tố bệnh lí có thể gồm thiếu sót của vùng dưới đồi và tiết ADN không hợp lí (loại trừ những nguyên nhân do thuốc gây ra SIADH), các thuốc an thần (tác dụng chống tiết cholin kích thích trung khu khát của vùng dưới đồi tác động lên ADN), hút thuốc lá (nicotin và SIADH), các quá trình tư duy loạn thần (hoang tưởng), và các thuốc khác (ví dụ thuốc lợi tiểu, chống trầm cảm, lithium, rượu). Cần phải loại trừ các nguyên nhân khác của uống nhiều như đái tháo đường, đái tháo nhạt, bệnh thận.

Chẩn đoán phân biệt

Vẫn phải xem lại chẩn đoán tâm thần phân liệt ở bất kì người bệnh nào đã được chẩn đoán trước đó, đặc biệt khi diễn biến lâm sàng không điển hình. Có nhiều người bệnh như vậy đã được chẩn đoán sau đó là những pha không điển hình của rối loạn cảm xúc và đáp ứng tốt với lithium. Các pha hưng cảm cũng rất giống với tâm thần phân liệt. Hơn thế nữa, có nhiều người bị chẩn đoán nhầm là tâm thần phân liệt chỉ do sự bất hợp lí trong phân loại bệnh. Ví dụ, những người bị loạn thần phản ứng ngắn, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, các rối loạn paranoid và rối loạn dạng phân liệt thường dễ bị chẩn đoán là tâm thần phân liệt. Trầm cảm loạn thần, các trạng thái tâm thần thực tổn và bất kì một bệnh nào có kèm theo ý tưởng loạn thần đều có thể bị chẩn đoán là tâm thần phân liệt. Một phần là do xu hướng đáng trách là sử dụng các thuật ngữ thay thế nhau. Các giai đoạn phát triển ở tuổi thiếu niên, những hành vi phản văn hoá cũng có thể bị chẩn đoán nhầm. Cần phải hết sức tránh chẩn đoán nhầm ở những nhóm này bởi lẽ sự sai lầm đó có thể để lại những hậu quả hết sức nặng nề và lâu dài trong cuộc sống của người bệnh.

Cần phải loại trừ các **rối loạn nội khoa** như rối loạn chức năng tuyến giáp, tuyến thượng thận và tuyến yên, phản ứng với các chất độc (ví dụ với thuỷ ngân, các chất dẻo PCB) và tất cả các trạng thái loạn thần thực tổn giai đoạn sớm. Cũng cần phải đặc biệt chú ý phân biệt các cơn **động kinh cục bộ phức tạp** nhất là khi có hiện tượng của tâm thần giác quan. Loạn thần sau đẻ được bàn luận ở mục rối loạn khí sắc. Các trạng thái ngộ độc thuốc do dùng theo đơn, không theo đơn, ma tuý đường phố, cũng có thể giống với những trạng thái loạn thần. Sử dụng dài ngày các amphetamin, cocain và các chất kích thích khác cũng thường gây ra loạn thần rất giống với pha cấp tính của tâm thần phân liệt thể Paranoid. Có thể nghĩ đến lạm dụng thuốc kích thích nếu có cảm giác kiến bò, lắp lời nói và động tác. Phencyclidin (xem phần dưới) cũng có nhiều nét giống với ma tuý và trong nhiều trường hợp phản ứng thuốc rất khó phân biệt với các rối loạn loạn thần khác. Nếu có các dấu hiệu tiểu não, tăng tiết nước bọt, giãn đồng tử, phản xạ gân sâu tăng thì thầy thuốc phải tỉnh táo, nghĩ đến khả năng một trạng thái loạn thần ngộ độc. Ngộ độc hoá chất công nghiệp (cả hữu cơ và kim loại nặng) đều gây ra những rối loạn thoái triển, và những rối loạn chuyển hoá cũng cần phải được lưu ý trong chẩn đoán phân biệt.

Hội chứng căng trương lực thường được nhìn nhận như là một tồn tại duy nhất của các rối loạn phân liệt. Nó cũng được xem là sản phẩm cuối cùng của một loạt các bệnh, trong đó có các tình trạng thực thể khác nhau. U não, viêm não do virus và vi khuẩn, xuất huyết hệ thần kinh trung ương, rối loạn chuyển hoá như nhiễm toan ceton do đái tháo đường, an thần, rối loạn chức năng gan và thận đều có thể gây ra các biến chứng. Điều rất quan trọng khác nữa là ngộ độc thuốc (ví dụ dùng quá liều các thuốc chống loạn thần như fluphenazin hoặc haloperidol) có thể gây ra hội chứng căng trương lực, do đó có thể bị chẩn đoán nhầm thành rối loạn tâm thần phân liệt thể căng trương lực và kéo theo điều trị không phù hợp bằng cách dùng thuốc chống loạn thân nhiều hơn.

Điều trị

A. Thuốc

Thường điều trị nội trú, đặc biệt khi hành vi của người bệnh là vô tổ chức rõ ràng. Sự hợp tác, hỗ trợ của các thành viên trong gia đình sẽ làm giảm nhu cầu nhập viện, do vậy phải xem xét từng trường hợp cụ thể. Phải tập trung chú ý ngăn ngừa người bệnh tự gây tổn thương cho bản thân và cho người khác, phải đáp ứng những nhu cầu thiết yếu của người bệnh. Đối với những pha đầu tiên của rối loạn dạng phân liệt hoặc các pha loạn thần khác chưa rõ nguyên nhân thì cần phải được đánh giá y tế toàn diện và làm CT scan hoặc MRI.

Các thuốc loạn thần (xem phần dưới) là lựa chọn điều trị. Thuốc phong toả phản ứng đối với các kích thích. Nếu duy trì được liệu pháp thuốc an thần phù hợp thì có thể làm giảm được tỉ lệ tái phát xuống 50%. Có thể dùng các thuốc an thần kinh tác dụng kéo dài dạng tiêm đối với những người bệnh không hợp tác điều trị hoặc không đáp ứng thuốc uống. Các **triệu chứng dương tính** như ảo giác, hoang tưởng đáp ứng tốt, trong khi các **triệu chứng âm tính** như xa lánh xã hội, chậm tâm thần - vận động, các mối quan hệ cá nhân nghèo lại ít có cải thiện. Những thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, risperidon, olanzapin và quetiapin có thể làm giảm những triệu chứng âm tính này. Các thuốc chống trầm cảm cũng có thể được dùng kết hợp với thuốc an thần nếu người bệnh có biểu hiện trầm cảm rõ rệt. Những trường hợp kháng thuốc có thể dùng kèm lithium, carbamazepin hoặc acid valprovic. Dùng thêm benzodiazepin trong phác đồ

thuốc an thần cũng có tác dụng đối với những người bệnh loạn thần căng trương lực nay kích động mà không đáp ứng với thuốc an thần riêng rẽ như lorazepam, 1-2 mg, đường uống, có thể thuyên giảm nhanh các triệu chứng căng trưởng lực. Dùng benzodiazepin có thể làm giảm liều thuốc an thần. Sốc điện cũng có hiệu quả đối với điều trị căng trương lực.

Các thuốc chống loạn thần bao gồm: **nhóm phenothiazin, thioxanthen** (cả hai đều có cấu trúc giống nhau), **butyrophenon, dihydroindolon, dibenzoxazepin và benzisoxazol** (bảng 8 - 4). Nhìn chung tăng hoạt tính một miligam thuốc thì sẽ tăng kéo theo giảm tác dụng phụ chống tiết cholin và adrenalin, và tăng các triệu chứng ngoại tháp (bảng 8-5). Ví dụ chlopromazin có hoạt tính thấp và tác dụng phụ nặng hơn đối với chống tiết cholin, adrenalin. Tuy vậy chống tiết cholin tăng của Chlopromazin hạ thấp nguy cơ các triệu chứng ngoại tháp. Các phenothiazin bao gồm số lượng lớn những thuốc an thần kinh hiện đang được sử dụng. Chỉ riêng butyrophenon thông thường được dùng trong tâm thần là haloperidol, khác cơ bản về cấu trúc nhưng rất giống với piperazin nhóm phenothiazin, dạng như Perphenazin và Trifluoperazin về hoạt tính và tác dụng phụ. Những thuốc này và haloperidol (Các thuốc phong toả receptor dopamin (D_2) có hoạt tính mạnh, ít tác dụng phụ ở hệ thần kinh tự chủ và tác dụng kích thích ở mức độ thấp đáng kể. Molindon và loxapin có hoạt tính thấp hơn, cũng có tác dụng phụ và an toàn tương tự, như Piperazin nhóm Phenothiazin (tác dụng).Clozapin, Risperidon, Olanzapin và Quetiapin mới chỉ là những thuốc đầu tiên của thế hệ thuốc chống loạn thần mới không điển hình. Clozapin, một dẫn xuất dibenzodiazepin có hoạt tính phong toả receptordopamin (D4) cũng như hoạt tính phong toả receptor của serotonin, histamin và alpha-noradrenalin. Nó có tác dụng điều trị khoảng 30% số trường hợp loạn thần kháng thuốc an thần khác. Tuy nhiên nó cũng có tỉ lệ 1% nguy cơ gây mất bạch cầu hạt, do vậy cần phải xét nghiệm kiểm tra số lượng bạch cầu hàng tuần. Risperidon là một thuốc ức chế tâm thần mới, có tác dụng phong toả một số receptor serotonin (5-HT2) và receptor dopamin (D_2). Tác dụng phụ ngoại tháp do Risperidon ở liều dưới 6 mg thấp hơn đáng kể so với thuốc chống loạn thần thông thường. Nó cũng có hiệu quả như Haloperidol và có thể có hiệu quả như clozapin đối với những trường hợp kháng điều trị và không cần phải xét nghiệm số lượng bạch cầu hàng tuần.

Bảng 8-4. Các thuốc chống loạn thần thông thường

	Liều uống thông thường/ngày	Liều tối đa/ngày[1]	Giá thành	Giá đợt điều trị 30 ngày (tính theo liều tối đa)[2]
Các phenothiazin				
Chlorpromazin (Thorazine, các thuốc khác)	100 - 400mg	1g	0,19 USD/200mg	28.50 USD
Thioridazin (Mellaril)	100 - 400mg	600mg	0,50USD/200mg	45,00 USD
Mesoridazin (Serentil)	50 - 200mg	400mg	1,06 USD/100mg	127,20 USD
Perphennazin (Trilafon) (3)	16-32mg	64mg	1,08 USD/16mg	129,60 USD
Trifluoperazin (Stelazin)	5 - 15mg	60mg	1,52 USD/10mg	273,60USD
Fluphenazin (Permitil, Prolixin) (3)	2 - 10mg	60mg	1,18 USD/10mg	212,40 USD
Các thioxanthin				
Thiothixen (Navane)	5 - 10mg	80mg	0,60 USD/10mg	144,00 USD
Dihydroindolon				
Molindon (Moban)	15 - 100mg	225mg	1,76 USD/50mg	237,60 USD
Dibenzoxazepin				
Loxapin (Loxitan)	20 - 60mg	200mg	1,56 USD/50mg	187,20 USD
Dibenzodiazepin				
Clozapin (Clozaril)	300 - 450mg	900mg	3,52 USD/100mg	950,40 USD
Dibenzothiazepin				
Quetiapin (Seroquel)	150 - 450mg	750 mg		
Butyrophenon				
Haloperidol (Hadol)	2 - 5mg	80mg	1,12 USD/20mg	134,40 USD
Benzisoxazol				
Risperidon[3] (Risperdal)	2 - 6mg	10mg	3,40 USD/2mg	510,00 USD
Thienbenzodiazepin				
Olanzapin (Zyprexa)	5 - 10mg	20mg	7,97 USD/10mg	239,10 USD

[1] Ở một số trường hợp có thể cao hơn

[2] Giá bán lẻ (tính trungbình) cho đợt điều trị 30 ngày. Trích Drug Topics Red Book, 3 - 1998 bổ sung mới; Vol. 17, No.3.

[3] Với risperidol liều dùng trên 6mg/ngày tăng nguy cơ hội chứng ngoại tháp. Risperidon 6mg tương đương với haloperidol 20mg.

Bảng 8.5. Khả năng tương đối và tác dụng phụ của các thuốc ức chế tâm thần

	Tỉ lệ chlorpromazin	Tác dụng chống tiết cholin	Tác dụng ngoại tháp
Nhóm Phenothiazin			
Chlorpromazin	1 : 1	4	1
Thioridazin	1:1	4	1
Mesoridazin	1:2	3	2
Perphenazin	1:10	2	3
Trifluoperazin	1:20	1	4
Fluphenazin	1:50	1	4
Thioxanthen			
Thiothixen	1:20	1	4
Dihydroindolon			
Melindon	1:7	2	3
Dibenzoxazepin			
Loxapin	1:10	2	3
Butyrophenon			
Haloperidol	1:50	1	4
Dibenzodiazepin			
Clozapin	1:1	4	-
Benzisoxazol			
Risperidon	1:50	1	1
Thienbenzodiazepin			
Olanzapin	1:20	1	1
Dibenzothiezepin			
Quetiapin	1:1	1	-

Chú thích: 4 = tác dụng mạnh; 1= tác dụng yếu

Olanzapin là một chất phong toả mạnh các recerptor muscarinic, kháng Cholinergic, 5-HT_2 và dopamin D_1, D_2, D_4. Dùng Olanzapin liều cao (12,5 - 17,5 mg/ngày) có tác dụng hơn so với liều thấp. Nó có tác dụng tốt hơn so với haloperidol trong điều trị các triệu chứng âm tính. Tuy nhiên nó lại liên quan đến tăng alanin aminotransferase huyết thanh hơn là haloperidol. Những phản ứng loạn trương lực do olanzapin thấp hơn so với haloperidol và nó cũng ít gây loạn vận động muộn. Những tác dụng phụ thường gặp nhất của thuốc này là trạng thái mơ màng kích động, tăng kích thích, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, rối loạn tiêu hoá và tăng cân. Vai trò của thuốc đối với người bệnh khó trị cần được làm sáng tỏ.

Quetiapin là một thuốc an thần kinh phong bế receptor 5 - HT_2 cao tương đối so với receptor D2 cũng như áp lực cao tương đối với receptor, adrenalinergic anpha 1 và anpha 2. Nó cũng có tác dụng như haloperidol trong điều trị các triệu chứng dương tính và âm tính của tâm thần phân liệt mà lại ít có tác dụng phụ ngoại pháp, thậm chí dùng ở liều cao. Những tác dụng phụ thường gặp hơn: trạng thái buồn ngủ, chóng mặt và giảm huyết áp tư thế. Do có liên quan đến sự thay đổi thủy tinh thể ở những người bệnh điều trị dài ngày nên việc khám mắt cần phải được thực hiện ngay từ lúc bắt đầu điều trị nhằm phát hiện sớm quá trình đục thuỷ tinh thể, sau đó kiểm tra định kì mỗi 6 tháng.

Không có thuốc chống loạn thần nào gây ra sự lệ thuộc thuốc, do vậy chúng có mức độ an toàn rất rộng giữa hiệu quả điều trị và mức độ gây độc. Tất cả đều làm giảm đáp ứng adrenalinergic. Đáp ứng trước đây của người bệnh, những hiểu biết về thuốc và tác dụng phụ của nó là những cái giúp cho sự lựa chọn thuốc hợp lí.

Chỉ định lâm sàng

Các thuốc chống loạn thần được sử dụng để điều trị tất cả các thể của TTPL cũng như ý tưởng loạn thần trong loạn thần tổn thương thực thể não, sảng và sa sút trí tuệ, loạn thần do thuốc, trầm cảm loạn thần và hưng cảm. Chúng cũng có hiệu quả đối với rối loạn Tourette. Các thuốc này còn làm giảm nhanh chóng mức độ kích thích, có thể là gián tiếp, cải thiện dần quá trình xã hội hoá và tư duy của người bệnh. Tỉ lệ cải thiện tốt chiếm đến 80%. Những người sau khi dùng thuốc chống loạn thần có các triệu chứng hành vi xấu đi thì có thể là một tình trạng thực tổn chưa được chẩn đoán, ví dụ nhiễm độc chống tiết cholin.

Những triệu chứng được cải thiện sau khi dùng thuốc ức chế tâm thần gồm có tăng động, thù địch, hung tính, hoang tưởng, ảo giác, bồn chồn và ngủ kém. Những trường hợp rối loạn thần cấp và có tiền sử bệnh tốt thì nhìn chung đáp ứng điều trị tốt. Nguyên nhân chủ yếu gây thất bại trong điều trị loạn thần cấp là liều dùng không phù hợp và nguyên nhân gây tái phát chủ yếu không tuân thủ chế độ điều tri.

Dạng liều và đặc điểm

Ranh giới của liều rất rộng. Ví dụ, haloperidol, 1 mg thuốc uống lúc ngủ có thể phù hợp với người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ nhẹ, trong khi đó với người bệnh TTPL cấp tính trẻ tuổi có thể dùng đến 60 mg/ngày. Liều khởi đầu 10 - 20mg/ngày là tương đối phù hợp cho hầu hết người bệnh. Để đáp ứng nhanh, có thể bắt đầu bằng dùng haloperidol, 10 mg tiêm bắp. Bằng cách này thuốc được hấp thụ nhanh và đạt nồng độ trong huyết tương cao gấp 10 lần liều tương đương. Các hiện tượng như kích động tâm thần - vận động, tư duy dồn dập, kích thích toàn thể sẽ nhanh chóng thuyên giảm. Có thể nhắc lại liều sau mỗi 3 - 4 giờ. Nếu người bệnh không đỡ, liều uống phải được thay thế bằng dùng đường ngoài tiêu hoá.

Có rất nhiều yếu tố chi phối đến quá trình hấp thụ thuốc uống. Trước hết là tiền sử có phẫu thuật dạ dày - ruột và các thuốc dùng kèm theo, ví dụ, các kháng acid (xem bảng 8 - 6). Có sự khác nhau về chủng tộc trong chuyển hoá thuốc an thần. Ví dụ, nhiều người Châu Á chỉ cần nửa liều thông thường. Khả năng sinh học cũng còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như hút thuốc lá, kích thích enzym vi thể gan do rượu hoặc các thuốc barbiturat và các thuốc làm thay đổi enzym như carbamazepin hoặc methylphenidat. Phát hiện mức độ thuốc trong huyết tương hiện không phải là sự trợ giúp lâm sàng chủ yếu.

Sau khi đã xác định được liều/ngày, việc chia liều là không cần thiết. Hầu hết người bệnh có thể dùng một lần/ngày và thường là vào buổi tối trước khi đi ngủ. Điều này đặc biệt phù hợp khi tác dụng an thần của thuốc là để có giấc ngủ đêm tốt và tránh được những tác dụng an thần không mong muốn vào ban ngày. Risperidon là ngoại lệ, nó được chia làm hai lần/ngày. Phải đặc biệt lưu ý đối với người bệnh bị lần đầu, chỉ được giảm thuốc từ từ sau 6 tháng ổn định và kiểm soát chặt chẽ; tỉ lệ tái phát ở trường hợp này thấp hơn so với những người đã có nhiều cơn.

Bảng 8.6. Tương tác của thuốc chống loạn thần với các thuốc khác

Thuốc	Tác dụng
Các thuốc kháng acid	Giảm khả năng hấp thụ thuốc chống loạn thần
Tất cả tác nhân chống tiết cholin	Tăng tác dụng kháng cholinergic
Nhóm barbiturat	Ức chế hệ thần kinh trung ương và giảm nồng độ thuốc chống loạn thần
Carbamazepin	Giảm nồng độ thuốc an thần kinh
Cimetidin	Tăng nồng độ chlorpromazin
Chống trầm cảm ba vòng	Tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Guanadrel	Tăng tác dụng giảm huyết áp
Guanethidin	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Indomethacin	Trạng thái lơ mơ (cùng với haloperidol)
Levodopa	Giảm tác dụng chống Parkinson
Methyldopa	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Phenytoin	Tăng nồng độ phenytoin
Propranolol	Tăng nồng độ thioridazin
Các thuốc lợi tiểu thiazid	Tăng hiệu quả hạ huyết áp
Trihexyphenidyl	Tăng nồng độ thuốc chống loạn thần

Người bệnh tâm thần - đặc biệt là những người có hội chứng paranoid - thường từ chối dùng thuốc. Trong những trường hợp này và những trường hợp không đáp ứng với thuốc đường uống, có thể sử dụng dạng tiêm tác dụng chậm enanthat và decanoat của fluphenazin (dạng decanoat có tác dụng chậm hơn một chút nhưng tác dụng phụ ngoại tháp lại ít hơn hoặc dạng decanoat của haloperidol, tiêm sâu dưới da hoặc tiêm bắp). Để đạt tác dụng của thuốc thường kéo dài từ 7 đến 28 ngày. Những người không bị phụ thuộc vào uống thuốc (hoặc dùng quá liều và kích thích nhẹ) nhìn chung chấp thuận đến chỗ bác sĩ để "bắn" thuốc. Liều thông thường của những chế phẩm fluphenazin tác dụng kéo dài là 25 mg/2 tuần. Liều và tần suất dùng thuốc cũng khác nhau: từ 100 mg/tuần đến 12,5 mg/tháng. Sử dụng liều nhỏ nhất có hiệu quả càng ít lần càng tốt.

Liều tiêm 25 mg/tháng fluphenazin dạng decanoat tương đương với 15 - 20 mg fluphenazin /ngày,uống. Dùng kết hợp cả benzodiazepin (ví dụ lorazepam,2 mg/ngày đường uống chia làm 2 lần) có thể làm giảm được liều thuốc ức chế tâm thần cần dùng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hoá.

Haloperidol tiêm tĩnh mạch là loại thuốc an thần thông dụng nhất được dùng theo cách này. Thông thường được dùng ở các đơn vị điều trị tích cực trong xử trí người bệnh bị kích động, sảng. Tiêm tĩnh mạch haloperidol phải chậm, dưới 1mg/phút để hạn chế tác dụng phụ tim mạch và ngoại tháp.

Tác dụng phụ

Tác dụng phụ như an thần giảm dần từ các thuốc hoạt tính miligam thấp như chlopromazin hoặc thioridazin đến những thuốc hoạt tính miligam cao hơn như fluphenazin và haloperidol. Tuy nhiên tác dụng ngoại tháp lại tăng dần (chlorprothixen được xem là giống với chlorpromazin).

Những tác dụng phụ kháng cholinergic thường gặp nhất gồm khô miệng (điều này có thể dẫn đến uống nhiều các chất bổ dưỡng và làm tăng cân), thị lực gần bị mờ, bí đái (đặc biệt là ở nam giới nhiều tuổi có phì đại tuyến tiền liệt), đầy bụng chậm tiêu, trào ngược thực quản, tắc ruột, mê sảng và ở những người hẹp góc tiền phòng dễ bị glocom cấp. Những tác dụng phụ thần kinh tự chủ khác gồm: hạ huyết áp tư thế đứng và rối loạn chức năng tình dục - những vấn đề về đạt độ cương cứng (bao gồm cả xuất tinh ngược) và cực khoái ở nam giới (khoảng 50% số trường hợp) và ở phụ nữ (khoảng 30% số trường hợp). Chậm đạt đến cực khoái thường là một yếu tố từ chối dùng thuốc. Những thay đổi điện tim thường xuất hiện nhưng ít có những loạn nhịp rõ rệt có giá trị lâm sàng. Ở những người bệnh nhiều tuổi và người có tiền sử bệnh tim có nguy cơ thay đổi điện tim lớn hơn nhiều. Những thay đổi trên điện tâm đồ thường gặp gồm: giảm biên độ sóng T, sóng U nhô cao, đoạn ST chênh xuống và kéo dài khoảng QT. Nhìn chung những thay đổi trên điện tâm đồ không làm thay đổi phác đồ điều trị. Tuy nhiên trong một số trường hợp đặc biệt, sự thay đổi này (torsade de pointes) liên quan đến việc sử dụng haloperidol đường tĩnh mạch liều cao (thường > 100 mg/24 giờ).

Tác dụng phụ chuyển hoá và nội tiết gồm tăng cân, tăng glucose máu, thân nhiệt không ổn định (nhất là trong thời tiết nóng) và ngộ độc nước có thể do tiết hormon chống bài niệu không phù hợp.

Ở người bệnh nữ hay thấy những bất thường về tiết sữa và kinh nguyệt (trong mức độ có thể, tránh dùng thuốc chống loạn thần cho người bệnh ung thư vú bởi nguy cơ do tăng cao prolactin ở vú). Cả thuốc ức chế tâm thần và chống trầm cảm đều ức chế sự di chuyển của tinh trùng. Ít gặp vàng da do ứ mật và suy tuỷ xương, đó là những phản ứng mẫn cảm và chỉ thường xuất hiện trong vòng hai tháng đầu điều trị. Chúng giảm đi khi ngừng thuốc. Có sự nhạy cảm chéo trong các phenothiazin và phải dùng thuốc thuộc nhóm khác khi có phản ứng dị ứng.

Clozapin liên quan đến 1,6% nguy cơ mất bạch cầu hạt (ở người Do Thái Đông Âu, tỉ lệ này còn cao hơn). Chính vì vậy, khi sử dụng thuốc này cần phải xét nghiệm máu hàng tuần. Ngoài ra thuốc còn làm giảm ngưỡng co giật và nhiều tác dụng phụ khác như an thần, hạ huyết áp, tăng nồng độ enzym gan, tăng tiết nước bọt, ngừng hô hấp, tăng cân, biến đổi trên điện não và điện tim.

Dùng chlorpromazin và Thioridazin liều khá cao có nguy cơ nhạy cảm ánh sáng, bệnh lí võng mạc và tăng nhiễm sắc tố. Sự xuất hiện những điểm lắng đọng melanin ở thuỷ tinh thể có liên quan đến tổng liều đã được dùng. Do vậy phải khám mắt định kì cho những người bệnh dùng thuốc dài ngày. Chưa xác định được khả năng gây quái thai do dùng những thuốc này, tuy nhiên cần phải thận trọng khi dùng thuốc, đặc biệt là trong ba tháng đầu thời kì thai nghén. Ngưỡng co giật giảm, tuy nhiên việc dùng những thuốc này vẫn an toàn đối với động kinh đã được kiểm soát bằng thuốc chống co giật

Hội chứng an thần kinh ác tính (Neuroleptic malignant syndrome - NMS)

Là một trạng thái giống căng trương lực thể hiện bằng những dấu hiệu ngoại tháp, thay đổi huyết áp, thay đổi ý thức rất cao. Hội chứng này không thường gặp nhưng là một biến chứng nghiêm trọng khi dùng thuốc an thần. Cứng cơ, vận động không tự chủ, lú lẫn, rối loạn phát âm và rối loạn ngôn ngữ xuất hiện kèm theo nhợt nhạt, không ổn định tim - mạch, sốt, sung huyết phổi và tăng tiết mồ hôi có thể dẫn đến sững sờ, hôn mê và tử vong. Nguyên nhân có thể liên quan đến nhiều yếu tố bao gồm thiếu kiểm soát liều dùng thuốc hướng thần, bệnh cảm xúc, giảm sắt huyết thanh, mất nước và tăng nhạy cảm của các receptor dopamin. Kết hợp thuốc an thần với lithium có thể làm tăng tính dễ bị công kích và khả năng này hầu như tăng cao ở người bệnh rối loạn cảm xúc. Trong hầu hết các trường hợp, những

triệu chứng xuất hiện trong vòng hai tuần đầu dùng thuốc ức chế tâm thần. Với liều lượng nhỏ các thuốc trên, hội chứng này có thể xuất hiện. Tiêm bắp cũng là một yếu tố nguy cơ. Creatinkinase tăng và tăng bạch cầu với công thức chuyển trái xuất hiện sớm trong gần một nửa số trường hợp. Điều trị phải bao gồm cả kiểm soát sốt và chống mất nước. Có thể chỉ định các chủ vận dopamin như bromocriptin 2.5 - 10 mg/ngày chia 3 lần uống; amantadin 100 - 200 mg/ngày chia 2 lần uống. Khi cần có thể dùng dantrolen 50 mg tiêm tĩnh mạch (nhưng không vượt quá 10 mg/kg/ngày) để giải toả trạng thái co cứng. Hiện tại người ta vẫn còn đang tranh luận về hiệu quả của ba thuốc này cũng như việc sử dụng các thuốc chẹn kênh calci và benzodiazepin. Liệu pháp sốc điện cũng có hiệu quả trong những trường hợp kháng điều trị. Với người có hội chứng NMS, việc sử dụng clozapin cũng tương đối an toàn và hiệu quả như thuốc ức chế tâm thần. Cần phải chẩn đoán phân biệt hội chứng này với căng trương lực gây tử vong cấp tính, tăng thân nhiệt ác tính, các hội chứng nhiễm độc thần kinh (bao gồm cả AIDS) và nhiều trạng thái khác như viêm não virus, bệnh Wilson, hội chứng chống tiết cholin trung ương và những trạng thái tăng trương lực(ví dụ, uốn ván, ngộ độc strychnin).

Chứng tăng động

Là một hiện tượng thường gặp nhất (khoảng 20% số trường hợp) và còn được gọi là triệu chứng ngoại tháp. Triệu chứng này thường xuất hiện sớm trong quá trình điều trị (và có thể vẫn còn hiện diện cả khi đã ngừng thuốc an thần). Nó cũng dễ bị nhầm là lo âu hoặc sự trầm trọng hơn của loạn thần. Điểm nổi bật của triệu chứng này là người bệnh luôn trong trạng thái vận động, ngồi xuống, đứng lên, đi đi lại lại. Hiện tượng này bao gồm cả ý định tự sát, hoặc cảm giác khiếp sợ, hoảng hốt, giận giữ hoặc dằn vặt tình dục. Mất ngủ cũng là hiện tượng thường thấy. Trong tất cả các trường hợp cần phải xem xét lại liều hoặc loại thuốc an thần đã chỉ định. Một điểm nữa cũng phải chú ý là hút thuốc lá. Nguy cơ xuất hiện tăng động ở người bệnh nữ hút thuốc sẽ tăng cao. Có thể cho dùng các thuốc chống Parkinson như trihexyphenidyl, 2 - 5 mg/ngày chia 3 lần uống, hoặc benztropin mesylat, 1 - 2 mg/ngày chia 2 lần. Trong những trường hợp kháng điều trị có thể dùng propranolol, 30 - 80 mg/ngày uống; diazepam 5 mg/ngày chia 3 lần uống hoặc amantadin 100 mg/ngày chia 3 lần uống

Rối loạn trương lực cấp tính

Thường xuất hiện sớm, mặc dù cũng đã có những thông báo về sự xuất hiện muộn ở một số trường hợp (hầu hết ở nam giới sau vài năm điều trị), những người trước đây sớm có những phản ứng loạn trương lực nặng và rối loạn khí sắc (xem phần dưới). Nguy cơ rối loạn trương lực cấp cao hơn ở những người bệnh trẻ tuổi. Những dấu hiệu phổ biến nhất gồm các cơn co cơ bất thường vùng đầu, cổ và lưỡi. Những hiện tượng khác cũng hay xuất hiện như vẹo cổ, rối loạn vận động nhãn cầu, khó nuốt, khó nhai và co cơ nhai. Co thắt thực quản rất nguy hiểm. Ít thấy những cơn co cơ ở lưng, cánh tay và chân. Có thể chỉ định diphenhydramin 50 mg tiêm bắp để giải quyết cơn cấp tính. Sau đó phải dùng benzetropin mesylat 2 mg/ngày chia 2 lần uống trong vài tuần sau, đó ngừng từ từ bởi vì có một số triệu chứng ngoại tháp cần phải sử dụng dài ngày các thuốc chống Parkinson(tấtcảthuốcnày đều có tác dụng gần như nhau - mặc dù trihexyphenidyl có xu hướng kích thích vừa phải và benztropin có tác dụng an thần nhẹ).

Hội chứng Parkinson do thuốc rất khó phân biệt với bệnh Parkinson ngẫu phát nhưng có thể hồi phục xuất hiện muộn hơn trong quá trình điều trị so với các triệu chứng ngoại tháp trước đó và trong một số trường hợp xuất hiện sau cả khi đã dừng thuốc an thần. Tình trạng này bao gồm những dấu hiệu điển hình của vô cảm, giảm cử động ở mặt và cánh tay (chứng mất vận động có thể rất giống với trầm cảm), đi bước ngắn và nhanh, cứng đơ, mất dáng vẻ mềm mại, run lắc. Người bệnh AIDS dễ bị tác dụng phụ ngoại tháp. Thuốc an thần hoạt tính cao thường cần dùng thêm các thuốc chống Parkinson (bảng 8-5). Phải giảm liều thuốc an thần và dùng thuốc chống Parkinson với liều lượng như trên để có thể đạt được sự thuyên giảm tức thì. Sau 4 - 6 tuần có thể ngừng các thuốc chống Parkinson mà không có những triệu chứng tái phát. Để giải quyết bất kỳ triệu chứng ngoại tháp nào có thể dùng amantadin 100 - 400 mg/mgày thay thế cho các thuốc chống Parkinson. Trạng thái căng trương lực do thuốc an thần rất giống với trạng thái sững sờ căng trương lực có co cứng, chảy nước dãi, đái dầm. Trạng thái này thường đáp ứng chậm với ngưng thuốc hoặc sử dụng các thuốc chống Parkinson.

Loạn vận động muộn

Là một hội chứng gồm những vận động bất thường, không chủ định và định hình của mặt, miệng, lưỡi, thân, các cánh tay, chân, xuất hiện sau vài tháng hoặc (nhiều khi) vài năm điều trị bằng thuốc an thần. Có khoảng 20 -

35% số người bệnh điều trị dài ngày bằng thuốc an thần xuất hiện hội chứng này. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng như nhiều tuổi, nhiều năm điều trị, hút thuốc lá và tiểu đường. Vôi hoá tuyến tùng cũng chiếm tỉ lệ cao ở trạng thái này, ở giới hạn này bờ 3:1. Chưa rõ sự khác nhau giữa các thuốc ức chế tâm thần trong sự phát triển hội chứng này.

Những biểu hiện sớm bao gồm vận động lưỡi theo kiểu sâu đo, khó thè lưỡi, máy cơ mặt (tic), tăng tần suất chớp mắt hoặc tăng vận động hàm. Những biểu hiện muộn bao gồm: vận động má - lưỡi - nhai, đánh môi, các cử động nhai há - ngậm mồm, rối loạn phản xạ nôn, phồng má, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn hô hấp hoặc vận động dạng múa giật ở các đầu chi (xuất hiện ở người bệnh trẻ nhiều hơn). Các triệu chứng không nhất thiết là xấu đi, cá biệt ở một số trường hợp, những triệu chứng này lại giảm đi ngay cả khi tiếp tục dùng thuốc an thần. Các rối loạn vận động không xuất hiện lúc ngủ, khi tỉnh táo có thể kiềm chế được chốc lát. Stress và sự vận động ở những bộ phận khác của cơ thể thường làm tình trạng xấu đi.

Cần phải phân biệt các dấu hiệu sớm của rối loạn vận động với dấu hiệu có thể hồi phục do lắp răng giả không vừa hoặc do các thuốc không phải loại an thần như Levodopa, chống trầm cảm ba vòng (tricyclic antidepressant - TCA), các thuốc chống Parkinson, chống co giật và các kháng histamin. Một trạng thái thần kinh khác cũng cần phải chẩn đoán phân biệt là múa giật Huntington bằng thăm khám và khai thác kỹ tiền sử.

Điều quan trọng là phòng ngừa, cần phải sử dụng lượng thấp nhất thuốc an thần để dập tắt các triệu chứng loạn thần. Cần phải phát hiện sớm các biểu hiện của loạn vận động. Khi phát hiện được các triệu chứng phải dừng ngay các thuốc chống tiết cholin và giảm từ từ thuốc an thần. Khi ngừng thuốc an thần có thể xuất hiện sụt cân và suy mòn. Trong nhiều trường hợp không được phát hiện các rối loạn vận động sẽ thuyên giảm. Không được dùng thuốc cho người bệnh cho đến khi các triệu chứng loạn thần xuất hiện trở lại và khi đó bắt đầu lại từ liều thấp, sau tăng dần cho đến khi đạt được được sự cải thiện lâm sàng. Nếu sử dụng lại thuốc an thần thì Clozapin và Olanzapin là những thuốc ít gây tái phát. Sử dụng các thuốc hỗ trợ như nhóm benzodiazepin hoặc lithium góp phần một cách trực tiếp hoặc gián tiếp kiểm soát các triệu chứng loạn thần với các liều thấp thuốc an thần. Nếu hội chứng rối loạn vận động tái xuất hiện và vẫn cần phải tiếp tục dùng thuốc an thần để kiểm soát các triệu chứng loạn thần thì cần phải có sự

chấp thuận. Tất cả các thuốc như nhóm benzodiazepin, buspiron (liều 40 - 160 mg/ngày), phosphatidylcholin, clonidin, các thuốc chẹn kênh calci, vitamin E và propranolol đều có tác dụng hạn chế trong điều trị tác dụng phụ rối loạn vận động.

B. Xã hội

Sự quan tâm của xã hội có ý nghĩa đặc biệt quan trọng đối với những người bị bệnh mạn tính, là những người có tiền sử nhập viện một vài lần, các mặt hoạt động vẫn ở mức độ thấp và những triệu chứng bệnh chưa bao giờ hết hoàn toàn. Sự hắt hủi của gia đình và thất bại trong công việc là điều thường thấy. Trong những trường hợp này, sự quan tâm chăm sóc của những nhân viên giầu kinh nghiệm tại gia đình người bệnh là điều rất quan trọng. Có mối quan hệ rất chặt chẽ giữa sự ổn định của hoàn cảnh sống và lượng thuốc ức chế tâm thần cần phải sử dụng vì môi trường tốt sẽ làm giảm kích thích và do vậy cũng làm giảm lượng thuốc cần dùng. Những nhóm tự giúp đỡ nhau cần phải được phát huy ở bất kì lúc nào có thể. Những nhóm như vậy tạo nên một mạng lưới cùng chia sẻ, học tập và hỗ trợ qua lại giúp người bệnh hội nhập với xã hội thông qua những dạng hoạt động phù hợp với họ. Phục hồi nghề nghiệp và các cơ sở giới thiệu, tư vấn nghề nghiệp (ví dụ như công ty công nghiệp thiện trí) cung cấp việc đánh giá, đào tạo và cơ hội làm việc ở những mức độ phù hợp với tình trạng sức khoẻ của người bệnh.

C. Tâm lí

Nhu cầu về liệu pháp tâm lí là rất khác nhau, phụ thuộc vào tình trạng hiện tại và bệnh sử của người bệnh. Đối với những người chỉ có một pha loạn thần duy nhất và trước đây có mức độ thích ứng tốt thì có thể chỉ định liệu pháp tâm lí củng cố nhằm hỗ trợ họ tái tích hợp những kinh nghiệm và kiến thức đã có, thấu hiểu một số vấn đề trước đây và có khả năng tự mình phát hiện sớm các dấu hiệu của stress. Với rối loạn dạng này, nếu dùng liệu pháp tâm lí chiều sâu dễ gây ra phản tác dụng. Một điều cũng rất quan trọng khác nữa là cần phải thực hiện liệu pháp tâm lí gia đình nhằm hỗ trợ cùng người bệnh giải toả stress và tăng cường các mối quan hệ với người bệnh trong việc đối phó với stress.

D. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi (xem phần trên) thường được dùng nhiều ở các hệ thống điều trị, như các trung tâm điều trị ban ngày. Tuy nhiên cũng chẳng

có lí do gì để không kết hợp với gia đình hoặc các hệ thống điều trị khác. Có nhiều kĩ thuật hành vi được sử dụng một cách vô tình (ví dụ, củng cố dương tính như một từ, một câu khen hoặc một cái gật đầu sau một số hành vi dương tính). Tuy nhiên những kĩ thuật hành vi sẽ trở thành các công cụ mạnh nếu nó được suy nghĩ, lựa chọn một cách cẩn thận để giúp cho người bệnh học những hành vi được xã hội chấp nhận. Nghe nhạc từ cassette xách tay hoặc dùng tai nghe cũng là một trong những cách kéo chú ý của người bệnh ra khỏi ảo thính.

Tiên lượng

Ở bất kì trạng thái loạn thần nào, phần lớn những trường hợp có các triệu chứng dương tính như hoang tưởng ảo tưởng, ảo giác, đều có tiên lượng tốt khi dùng thuốc. Các triệu chứng âm tính như cùn mòn cảm xúc, xa lánh xã hội rất khó điều trị và đây cũng là nguyên nhân chủ yếu làm cho người bệnh TTPL không đạt được hiệu quả hoạt động cao . Hoàn cảnh lao động không phù hợp và thiếu liệu pháp tâm lí gia đình cũng là hai lí do khác khiến cho tiên lượng khiêm tốn ở phần lớn người bệnh TTPL. Loạn thần có liên quan tới tiền sử dùng ma tuý cũng có tiên lượng không tốt bởi lẽ hệ thần kinh trung ương đã bị tổn thương do ma tuý hoặc liên quan đến một bệnh nội khoa.

RỐI LOẠN KHÍ SẮC (TRẦM CẢM VÀ HƯNG PHẤN)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Có mặt trong hầu hết các loại trầm cảm:

- Khí sắc giảm, từ buồn rầu cho đến cảm giác tội lỗi, không xứng đáng, vô vọng.
- Tư duy trì trệ, bao gồm cả mất khả năng tập trung chú ý, cân nhắc, ra quyết định
- Mất hứng thú, giảm sút hoạt động và giải trí
- Có những phàn nàn về cơ thể như đau đầu, rối loạn giấc ngủ, ngủ ít hoặc quá nhiều; giảm năng lượng, ăn không ngon, không có hứng thú hoạt động tình dục
- Lo âu

Có mặt trong một số trầm cảm nặng

- Trì trệ hoặc kích động tâm thần - vận động
- Hoang tưởng nghi bệnh hoặc bị truy hại
- Xa lánh các hoạt động
- Có các triệu chứng thực thể nặng, ví dụ chán ăn, mất ngủ, giảm nhu cầu hoạt động tình dục, sụt cân và nhiều phàn nàn cơ thể khác
- Ý tưởng tự sát

Có trong hưng cảm

- Khí sắc thay đổi từ sảng khoái đến trạng thái kích thích
- Rối loạn giấc ngủ
- Tăng hoạt động
- Tư duy dồn dập
- Hoang tưởng khuyếch đại
- Các triệu chứng loạn thần khác

Nhận định chung

Trầm cảm là một hiện tượng thường gặp, có khoảng 30% số người bệnh được chăm sóc ban đầu có các triệu chứng trầm cảm. Trầm cảm có thể là sự biểu hiện cuối cùng của: (1) các yếu tố di truyền (rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh), (2) những vấn đề phát triểm tâm thần (khuyết tật nhân cách, các sự kiện thời thơ ấu) hoặc (3) stress tâm lí (li hôn, thất nghiệp). Nó thường xuất hiện dưới dạng phàn nàn cơ thể khi các triệu chứng âm tính tiến triển. Nếu phiền muộn và buồn bã là những phản ứng bình thường đối với một sự mất mát nào đó thì trầm cảm lại không phải như vậy. Người bệnh có nỗi phiền muộn thì mong muốn tạo ra sự thông cảm, chia sẻ của thầy thuốc. Ngược lại, trầm cảm tạo ra sự thất vọng và kích thích ở thầy thuốc. Phiền muộn kèm theo tính tự trọng còn nguyên vẹn, trong khi đó trầm cảm lại làm nổi lên cảm giác tội lỗi và không xứng đáng.

Hưng cảm cũng thường kết hợp với trầm cảm và có thể xuất hiện riêng lẻ hoặc trong chu kì cùng với trầm cảm.

Biểu hiện lâm sàng

Nhìn chung có bốn dạng trầm cảm với những triệu chứng tương tự trong mỗi dạng.

A. Rối loạn thích ứng kèm theo trầm cảm

Trầm cảm có thể xuất hiện với góc độ là một phản ứng đáp lại tác động gây stress nào đó hoặc một tình huống cuộc sống nặng nề, thường là sự mất mát của bản thân: mất người thân (phản ứng phiền muộn), li hôn v.v...; khủng hoảng tài chính (nguy khốn) hoặc mất vai trò đã có như cần cho mọi người. Giận dữ thường đi kèm theo mất mát và sau đó lại thường chuyển thành cảm giác tội lỗi. Rối loạn này thường xuất hiện trong khoảng thời gian 3 tháng của tác nhân gây stress và tạo ra những tổn thiệt đáng kể trong các hoạt động nghề nghiệp và xã hội. Các triệu chứng từ buồn nhẹ nhàng, lo âu, kích thích, lo lắng, kém tập trung, chán nản và các phàn nàn cơ thể cho đến những triệu chứng nặng của nhóm tiếp theo.

B. Rối loạn trầm cảm

Các phân nhóm gồm những pha trầm cảm chủ yếu và loạn khí sắc

1. Pha trầm cảm chủ yếu (ví dụ, rối loạn đơn cực - nội sinh sầu uất)

Là một giai đoạn của trầm cảm nặng, có thể xuất hiện bất cứ lúc nào. Nhiều người nghĩ đến nguyên nhân của nó là những lệch lạc về sinh lí và chuyển hoá. Phàn nàn của người bệnh cũng rất khác nhau nhưng thường bao gồm mất hứng thú (mất khoái cảm), xa lánh các hoạt động và cảm giác tội lỗi cho đến không tập trung chú ý, rối loạn một số chức năng nhận thức, lo âu, mệt mỏi triền miên, cảm giác không xứng đáng, các phàn nàn cơ thể (những phàn nàn cơ thể không thể xác định được thường là sự thể hiện của trầm cảm) và mất hứng thú tình dục. Thay đổi chu kì ngày đêm cũng thường gặp. Các dấu hiệu thực vật cũng thường xuất hiện như mất ngủ, chán ăn kèm theo sút cân và táo bón. Đôi khi cũng có kinh động nặng và ý tưởng loạn thần (tư tưởng paranoid, hoang tưởng cơ thể). Những triệu chứng này thường gặp hơn trong trầm cảm thời kì sau mãn kinh. Các triệu chứng paranoid bao gồm những nghi ngờ chung cho đến những ý tưởng hoang tưởng. Hoang tưởng cơ thể thường xoay quanh cảm giác nguy cơ bị huỷ diệt hoặc ý tưởng nghi bệnh (ví dụ, cơ thể thối mục cùng với bệnh ung thư). Ít khi gặp ảo giác.

2. Rối loạn khí sắc

Là một rối loạn trầm cảm mạn tính. Những tiêu chuẩn cho chẩn đoán rối loạn này là buồn rầu, mất hứng thú và xa lánh các hoạt động trong thời gian trên 2 năm diễn ra dai dẳng. Nhìn chung các triệu chứng là nhẹ hơn nhưng kéo dài hơn so với pha trầm cảm điển hình.

3. Rối loạn trầm cảm không xác định

Nhóm này bao gồm một số phân nhóm nhỏ. **Trầm cảm không điển hình** gồm có các triệu chứng như ngủ nhiều, ăn nhiều, trạng thái lờ đờ như ngái ngủ tăng khả năng phản ứng. Những người bệnh này cần phải được chẩn đoán phân biệt với những rối loạn lưỡng cực. **Rối loạn cảm xúc theo mùa** (Seasonal affective disorder - SAD) là sự rối loạn nhịp thời gian, thường xuất hiện vào mùa đông và người ta cho rằng hiện tượng này là do giảm tiếp xúc với ánh sáng đủ quan phổ. Những triệu chứng thường gặp gồm thèm ăn chất bột, lờ đờ như ngái ngủ, nói nhiều và ngủ nhiều. **Rối loạn cảm xúc trước hành kinh** thường có các triệu chứng trầm cảm trong pha cuối (hoàng thể) của chu kì kinh nguyệt và có thể kéo dài hàng năm.

Rối loạn trầm cảm trước và sau khi đẻ thường xuất hiện trong vòng từ hai tuần đến 6 tháng sau khi đẻ. Hầu hết phụ nữ (lên đến 80%) đều phải trải qua những biến đổi cảm xúc ở mức độ nhẹ vào giai đoạn sau khi đẻ. Đối với một số trường hợp (10 - 15%), các triệu chứng này nặng hơn và giống với những triệu chứng gặp ở trầm cảm nặng, kèm theo tăng chú ý đến trẻ sơ sinh (ý nghĩ ám ảnh về gây tổn thương hoặc không có khả năng chăm sóc con). Khi những triệu chứng loạn thần xuất hiện (thường liên quan đến sự thiếu ngủ), hành vi trở nên thất thường, có những triệu chứng giống với hưng cảm. Loạn thần sau đẻ có tỉ lệ thấp hơn nhiều (< 2%), thường xuất hiện trong 2 tuần đầu và cần được xử lí từ sớm và tích cực. Khả năng dễ bị tổn thương sinh học do những thay đổi hormon và các tác nhân tâm lí gây stress là những nguyên nhân chính. Tỉ lệ xuất hiện pha thứ hai chiếm 25% và có thể giảm xuống bằng điều trị dự phòng.

C. Rối loạn lưỡng cực

Rối loạn lưỡng cực (các pha hưng cảm và trầm cảm) và những pha hưng cảm riêng rẽ thường xuất hiện sớm hơn (ở trước tuổi 20 hoặc những năm đầu tuổi trưởng thành) so với những pha trầm cảm đơn độc.

1. Pha hưng cảm

Là sự thay đổi cảm xúc được đặc trưng bằng phấn kích kèm theo tăng hoạt động, tăng kích thích, các ý tưởng diễn ra nhanh chóng, dồn dập, dễ sao lãng và ít có nhu cầu ngủ. Hăng hái quá mức và hành vi phấn khích lúc đầu dường như lôi cuốn được người khác nhưng tính kích thích, cảm xúc không ổn định dễ dàng chuyển sang trầm cảm, hành vi xâm kích dần dần

dẫn đến những khó khăn trong các mối quan hệ với người khác. Có những việc làm mà sau đó lại hối tiếc ví dụ tiêu sang, xin thôi việc, cưới vội vàng, quan hệ tình dục, hành vi phô trương, sự xa lánh của bạn bè hoặc gia đình. Những pha hưng cảm không điển hình có thể có hoang tưởng giầu sang, ý tưởng paranoid, ảo thanh thường liên quan đến tri giác khuyếch đại. Các pha thường xuất hiện một cách đột ngột (đôi khi trước đó có stress) và có thể kéo dài từ vài ngày đến vài tháng. Thường có xu hướng đạt đỉnh điểm vào mùa xuân và mùa hè. Nhìn chung, các pha hưng cảm ngắn hơn những pha trầm cảm. Trong hầu hết các trường hợp, pha hưng cảm chỉ là một phần của rối loạn lưỡng cực (hưng - trầm cảm). Những người bệnh mà trong một năm có trên bốn chu kì liên tục, không thuyên giảm còn được gọi là "chu kì nhanh" (lạm dụng thuốc, đặc biệt là cocain có thể giống với chu kì nhanh). Những người bệnh này có tỉ lệ nhược giáp cao. Khác với những người bệnh TTPL, người bệnh hưng cảm sử dụng có hiệu quả hơn những thủ đoạn liên nhân cách và cũng nhạy cảm hơn đối với những thủ đoạn của người khác, biết cách lợi dụng điểm yếu và khả năng chịu đựng của người khác để làm lợi cho mình. Sự sáng tạo cũng tương quan dương tính với các rối loạn khí sắc. Tuy nhiên thực hiện những công việc tốt nhất thường ở khoảng giữa của hai pha hưng cảm và trầm cảm.

2. Rối loạn cảm xúc chu kì

Là một rối loạn cảm xúc có những pha trầm cảm và hưng cảm nhẹ. Các triệu chứng phải kéo dài ít nhất hai năm và phải nhẹ hơn các triệu chứng xuất hiện ở các pha trầm cảm hoặc hưng cảm. Rất ít khi các triệu chứng này chuyển hoàn toàn sang pha trầm cảm hoặc hưng cảm. Khi đó thì có thể được xếp vào rối loạn lưỡng cực.

D. Rối loạn cảm xúc thứ phát do bệnh hoặc do thuốc

Bất kì một bệnh nào đó dù nặng hay nhẹ đều có thể gây ra trầm cảm. Các tình trạng bệnh như viêm khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, bệnh tim mạn tính dễ gây ra trầm cảm hơn là những bệnh khác. Những biến đổi hormon đóng vai trò rõ rệt trong một số trạng thái trầm cảm. Những mức độ khác nhau của trầm cảm xuất hiện vào những thời điểm khác nhau của rối loạn TTPL, bệnh thần kinh trung ương và trạng thái tâm thần thực tổn. **Phụ thuộc rượu** thường cũng kèm theo trầm cảm nặng.

Khi dùng reserpin có thể xuất hiện kiểu trầm cảm do thuốc kinh điển cả về lâm sàng và hoá thần kinh. Các corticosteroid và thuốc uống ngừa thai đều có thể gây ra những biến đổi cảm xúc. Các thuốc hạ huyết áp như methyldopa, guanethidin và clonidin có liên quan đến sự phát triển các hội chứng trầm cảm cũng như các thuốc digitalin và thuốc chống Pakinson (ví dụ, levodopa). Các thuốc chẹn beta cũng có vai trò trong bệnh trầm cảm; tuy nhiên, người ta cũng chưa xác định được rõ liệu các thuốc chẹn beta không tan trong mỡ ít liên quan hơn so với các thuốc chẹn beta đến trầm cảm hay không. Rất ít khi các thuốc Disulfiram và kháng cholinesterase có liên quan đến những triệu chứng trầm cảm. Tất cả các thuốc kích thích khi bị dừng đều gây ra hội chứng trầm cảm. Rượu, các thuốc an thần, thuốc phiện cũng như hầu hết các thuốc gây ảo giác đều gây trầm cảm và thật nghịch lí là lại thường được dùng để điều trị trầm cảm.

Chẩn đoán phân biệt

Do trầm cảm có thể là một bộ phận của bệnh bất kì - dù rằng triệu chứng là phản ứng hay là thứ phát - nên phải chú ý đến những vấn đề thích ứng của cuộc sống cá nhân và vai trò của các thuốc (ví dụ, reserpin, corticosteroid, levodopa). Cần phải chẩn đoán phân biệt với TTPL, cơn động kinh cục bộ phức tạp, các hội chứng thực tổn não, rối loạn hoảng loạn và các rối loạn lo âu. Cũng cần phải loại trừ rối loạn tế nhị chức năng tuyến giáp.

Biến chứng

Trầm cảm càng kéo dài bao lâu thì càng dễ bị cố định hoá bấy nhiêu - đặc biệt khi có yếu tố củng cố thứ phát. Biến chứng quan trọng nhất là tự sát. Hiện tượng này thường kèm theo một số yếu tố hung tính. Tỉ lệ tự sát trong dân cư dao động từ 9 trên 100.000 dân ở Tây Ban Nha đến 20 trên 100.000 dân ở Mỹ và 58 người trên 100.000 dân ở Hungari. Ở những người trầm cảm, nguy cơ tự sát là từ 10 - 15%. Nam giới có tỉ lệ tự sát thành công cao hơn, nhất là ở nhóm người nhiều tuổi, trong khi đó ở phụ nữ ý định tự sát nhiều hơn nhưng tỉ lệ thành công thấp hơn, Tỉ lệ tự sát cũng tăng cao ở nhóm người trẻ, độ tuổi 15 - 35. Ở những người bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp, AIDS, chạy thận nhân tạo có tỉ lệ tự sát cao hơn. Rượu cũng là một yếu tố rất đáng kể trong nhiều trường hợp có ý định tự sát.

Dựa vào ý định tự sát, có thể chia thành bốn nhóm người chính:

(1) Những người bị quá tải bởi những vấn đề cuộc sống (sự tuyệt vọng của

những con người bình thường). Cũng phải nói thêm rằng có rất nhiều người rơi vào tình trạng này. Ở đây có sự trái ngược rất lớn: họ thực sự không muốn chết, nhưng họ cũng không muốn tiếp tục như trước. Do vậy có thể có những hành động hung tính, tự phát, không liên quan đến trầm cảm.

(2) Những người luôn có ý định kiểm soát người khác. Đó là ý đồ rất rõ ràng nhằm tiếp cận người khác để gây đau đớn hoặc kiểm soát.

(3) Những người bị trầm cảm nặng (nhóm nguy cơ cao).Nhóm này bao gồm cả các nguyên nhân ngoại sinh (ví dụ, AIDS, tỉ lệ tự sát ở những người bệnh này cao hơn 30 lần so với bình thường) và nội sinh (ví dụ,rối loạn khủng hoảng).Nhóm này cũng bao gồm cả những người có thể không được chẩn đoán là trầm cảm nhưng lại có thể chịu đựng quá mức các stress nghiêm trọng. Lo âu, hoảng loạn và sợ hãi cũng là những dấu hiệu chính trong hành vi tự sát. Cần phải lưu ý đến những người dường như có sự cải thiện rõ rệt nhưng sự cải thiện đó có thể là do họ đã đi đến những quyết tự sát.

(4) Những người có bệnh tâm thần (nhóm nguy cơ cao). Họ là những người không cố gắng trình bày, giải thích thái độ, quan điểm của mình, do vậy hành vi của họ rất khó dự đoán. Họ thường tự sát thành công một khi có ý định, mặc dù về tổng thể, nhóm này chiếm tỉ lệ không cao (tỉ lệ tự sát ở những người bệnh TTPL cao gấp 10 lần so với người bình thường. Hành vi nhảy cầu tự tử là thường gặp nhất. Tuy một nghiên cứu thông báo về 100 trường hợp nhảy cầu thì 47% là người bệnh TTPL).

Mục đích đầu tiên của thăm khám tâm thần là đánh giá nguy cơ tự sát hiện tại và mức độ cần thiết để điều trị nội trú thay thế cho quản lí ngoại trú. Những cái dễ chú ý thấy dường như lại không phải là một ý dịnh tự sát thực sự, ví dụ, uống một lượng nhỏ thuốc hoặc chất độc hoặc vết xước rõ rệt ở cổ tay; hành động theo dõi một người nào đó hoặc sớm thông báo về ai đó; một ý định nếu để ý sớm có thể nhận ra được. Rượu, cảm giác vô vọng, các tư duy hoang tưởng, mất hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn hứng thú cuộc sống hoặc không còn khả năng cảm thấy những điều thú vị đều tương quan với ý định tự sát. Một yếu tố nguy cơ khác là những ý định tự sát trước đây, tiền sử gia đình có người tự sát, bệnh nội khoa hoặc tâm thần (ví dụ, lo âu, trầm cảm, loạn thần), nam giới, tuổi già, ngẫm nghĩ về phương pháp gây rối và sử dụng thuốc (bao gồm cả sử dụng thuốc an thần hoặc rượu dài ngày), đều đóng góp một phần vào những xung động hoặc sự chuyển đổi khí sắc. Không thể điều trị có kết quả cho những người bệnh có nguy cơ tự sát nếu như họ tiếp tục dùng ma tuý.

Tốt nhất việc đánh giá trạng thái khí sắc của người bệnh cần được thực hiện theo kế hoạch và ý định hướng tới tương lai, đến những phản ứng của cá nhân đối với dự định và những suy nghĩ của người bệnh về phản ứng của người khác. Nguồn lực tức thời của người bệnh cũng cần được đánh giá đó là những người có vai trò quan trọng, cổ vũ của gia đình, hoàn cảnh nghề nghiệp, nguồn tài chính v. v ...

Nếu không có chỉ định điều trị nội trú (ví dụ, điệu bộ, ý định bột phát; xem phần trên) thì bác sĩ phải thiết lập kế hoạch điều trị hoặc hoặc quyết định chuyển viện phù hợp. Chỉ được cấp một lượng thuốc nhỏ cho những người bệnh có nguy cơ cao. Mặc dù các thuốc ba vòng và SSRI có liên quan như nhau đến rủi ro về ý định tự sát, thì nguy cơ tự sát thành công khi dùng quá liều thuốc ba vòng vẫn cao hơn. Không được để súng và thuốc trong nhà của người bệnh. Cấm lái xe cho đến khi người bệnh có cải thiện tốt. Vấn đề thường xấu đi do những hậu quả kéo dài của những ý định tự sát, ví dụ, tổn thương não do thiếu oxy; bệnh lí thần kinh ngoại vi do ở lâu một tư thế gây chèn ép thần kinh và những vấn đề nội hoặc ngoại khoa như chít hẹp thực quản, rối loạn chức năng gan.

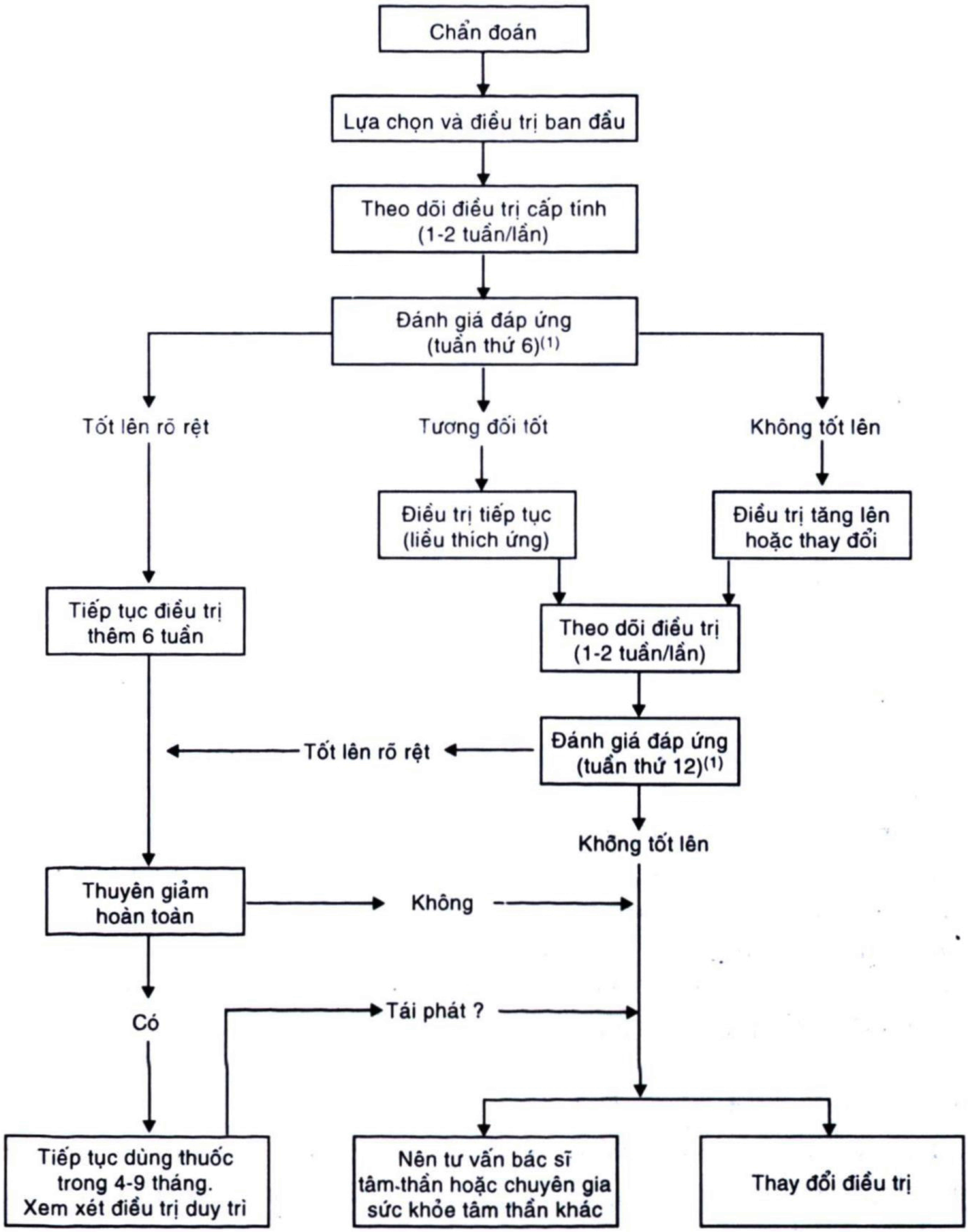
Những nguyên nhân tự thương thường gặp nhất là cắt cổ tay (và những hiện tượng khác như tự thiến, tự cắt cụt, tự khoét mắt đều liên quan đến loạn thần), có thể rất khác với ý định tự sát. Tuy nhiên kế hoạch điều trị cũng cần canh chừng ý định tự sát và phải thận trọng ngay từ đầu.

Rối loạn giấc ngủ do trầm cảm sẽ bàn tới ở phần dưới.

Điều trị trầm cảm

A. Thuốc

Thường không cần dùng thuốc đối với trầm cảm do rối loạn phản ứng, chỉ cần duy trì liệu pháp tâm lí qua đi theo thời gian. Đối với những trường hợp nặng, nhất là có những dấu hiệu và triệu chứng thần kinh tự chủ kéo dài trên vài tuần thì có thể chỉ định thuốc chống trầm cảm. Liệu pháp thuốc cũng có thể được chỉ định đối với trường hợp tiền sử gia đình ở đời thứ nhất bị trầm cảm chủ yếu hoặc trong tiền sử cá nhân có giai đoạn tiền triệu chứng.



(1) Thời gian đánh giá (tuần thứ 6 và thứ 12) dựa trên những cứ liệu rất tương đối.
Khi cần thiết có thể điều chỉnh phác đồ sớm cho những người bệnh hoàn toàn không đáp ứng

Hình 8.2 : Sơ đồ điều trị trầm cảm (được phép của Cơ quan nghiên cứu và chiến lược chăm sóc sức khỏe : Trầm cảm trong chăm sóc ban đầu)

Có thể chia thuốc chống trầm cảm thành ba nhóm: (1) chống trầm cảm ba vòng (TCA) và các thuốc tương tự về lâm sàng; (2) các thuốc chống trầm cảm mới hơn bao gồm cả thuốc ức chế tái hấp thụ chọn lọc serotonin (SSRI) và bupropion, venlafaxin, nefazodon và mirtazapin; (3) các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO). Những thuốc này sẽ được mô tả chi tiết ở dưới. Liệu pháp sốc điện cũng có tác dụng tốt đối với mọi dạng trầm cảm và cũng nhanh chóng giải quyết những pha hưng cảm. Nó cũng rất có hiệu quả đối với trầm cảm sau đẻ. Điều trị bằng vitamin liều cao, châm cứu, ngủ điện không tỏ ra có giá trị trong bất kì trạng thái tâm thần nào.

Cần phải điều trị nội trú nếu như có hiện tượng tự sát hoặc cần phải điều trị kết hợp nhiều phương pháp.

Việc lựa chọn thuốc cần phải xem xét đến tiền sử đáp ứng trước đây (nếu có thông tin). Nếu có người thân trong gia đình đáp ứng với một thuốc cụ thể nào đó thì có thể dự đoán rằng người bệnh cũng đáp ứng với loại thuốc này. Nếu không có thông tin thì có thể lựa chọn Desipramin với liều lượng khởi đầu là 50 mg, sau tăng dần đến 150mg/ngày, hoặc Sertralin, 50 mg/ngày để thử toàn diện. Việc thử thuốc cần phải được theo dõi chặt chẽ, cứ mỗi 1 -2 tuần cho đến tuần thứ sáu. Nếu tốt, thuốc có thể được dùng trong 6 - 12 tháng với liều lượng đầy đủ trước khi giảm liều. Những nghiên cứu mới đây cho rằng cần phải dùng liều đầy đủ thuốc chống trầm cảm vô hạn định đối với những người đã có hơn hai pha sau tuổi 40 hoặc một pha sau tuổi 50. Nếu đáp ứng không phù hợp mặc dù chẩn đoán đã được xác định và liều thuốc phù hợp thì có thể dùng thử thuốc nhóm khác (ví dụ, Fluoxetin). Nếu thuốc thứ hai cũng không thành công nên xem đến lithium (ví dụ, 600 - 900 mg/ngày) hoặc chế phẩm tuyến giáp (ví dụ, Liothyronin, 25 μg/ngày). Điều trị rối loạn khí sắc cũng theo cách này. Cơ quan nghiên cứu và chiến lược chăm sóc sức khoẻ đã đưa ra những hướng dẫn thực hành lâm sàng dạng sơ đồ quyết định điều trị (hình 8 - 2).

Có thể điều trị trầm cảm loạn thần bằng cách kết hợp thuốc ức chế tâm thần như perphenazin và thuốc chống trầm cảm như SSRI với liều thông thường.

Với trầm cảm không điển hình (bao gồm cả SAD) thì có thể dùng thuốc ức chế MAO hoặc thuốc mới như SSRI cũng cho kết quả tốt. Có thể dùng liệu pháp quang học trong SAD.

Các thuốc kích thích như dextroamphetamin (5 - 30 mg/ngày) và methylphenidat (10 - 45 mg/ngày) có thể phục hồi các hứng thú trong một

đợt điều trị trầm cảm ngắn ngày ở các bệnh nội khoa và lão khoa. Tỉ lệ hiệu quả của nó đạt đến 50 - 60 %, thấp hơn một chút so với các thuốc khác. Các thuốc kích thích có điểm đáng chú ý là bắt đầu tác dụng nhanh (vài giờ) và ít tác dụng phụ (nhịp tim nhanh, kinh động) ở hầu hết người bệnh. Liều thường được chia làm hai lần, dùng sớm trong ngày (ví dụ 7 giờ sáng và trưa) để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ. Những thuốc này còn được dùng như thuốc bổ trợ trong trầm cảm kháng điều trị.

Thận trọng: Người bệnh trầm cảm có thể có ý nghĩ tự sát, do vậy cần phải kiểm soát được thuốc cấp cho họ. Các thuốc ba vòng cũ có chỉ số điều trị hẹp và một trong các ưu thế của thuốc mới là giới hạn an toàn rộng hơn. Trong tất cả các trường hợp quản lí được đối với trạng thái trầm cảm, cần phải luôn chú ý đến giảm thiểu nguy cơ tự sát.

1. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng và những thuốc tương tự về lâm sàng

Đã nhiều năm nay những thuốc này là trụ cột trong liệu pháp thuốc đối với trầm cảm. Chúng cũng có hiệu quả trong điều trị những rối loạn hoảng loạn, các hội chứng đau và trạng thái lo âu. Ngoài ra một số thuốc trong nhóm này còn có tác dụng điều trị rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (Clomipramin), đái dầm (imipramin), trầm cảm loạn thần (moxapin) và hạn chế thèm thuốc trong trạng thái cai cocain (desipramin).

Điểm nổi bật của thuốc chống trầm cảm ba vòng thể hiện ở những sự giống nhau hơn là những sự khác nhau giữa chúng. Sự đáp ứng lâm sàngcó thể xuất hiện chậm đến vài tuần. Do vậy không nên tăng liều nhanh một phần là vì các tác dụng phụ, còn một phần là do các tác động dẫn truyền thần kinh ở đây. Chúng ảnh hưởng đến cả sự tái hấp thụ serotonin và norepinephin; một số thuốc có tác dụng chủ yếu trên tai bắt giữ serotonin còn các thuốc khác lại chủ yếu tác động trên hệ dẫn truyền thần kinh norepinephrin.Những người bệnh nhận cùngliều thuốc lại khác nhau rõ rệt về mức thuốc trị liệu đạt được ở người nhiều tuổi thường cần liều thấp hơn và việc xác định rõ nồng độ thuốc trong huyết tương cũng có giá trị nhất định khi đáp ứng lâm sàng tỏ ra thất vọng. Nortriptylin thường có hiệu quả khi nồng độ huyết tương ở trong khoảng từ 50 -150 ng/ml; impramin: 200 - 250 ng/ml còn desipramin ở nồng độ 100 - 250 ng/ml. Nồng độ trong máu cao không hiệu quả hơn nồng độ trung bình, thậm trí có thể còn phản tác dụng (ví dụ, gây ra trạng thái sảng, co giật). Người bệnh có tác dụng phụ đường tiêu hoá thì

cần phải theo dõi mức thuốc trong huyết tương để đánh giá mức độ hấp thu thuốc. Hầu hết các thuốc chống trầm cảm ba vòng được dùng một lần trong ngày, trước khi đi ngủ, bắt đầu từ liều tương đối thấp (25mg nortriptylin/ngày, uống) và tăng dần cứ 25 mg trong vài ngày nếu dung nạp cho đến khi đạt được đáp ứng điều trị (như 100 - 150 mg nortriptylin) hoặc liều tối đa nếu cần (150 mg nortriptylin). Nguyên nhân thường gặp nhất của thất bại điều trị là điều trị thử không đầy đủ. Điều trị đầy đủ bao gồm dùng liều tối đa hàng ngày, trong ít nhất 2 tuần và tốt hơn là 4 tuần. Để đạt được liều tối đa phải mất khoảng 6 tuần. Do những tác dụng phụ an thần và kháng cholinergic, nên cần bắt đầu clomipramin ở liều thấp (25 mg/ngày, uống) và tăng chậm trong các liều nhỏ tới 100 mg/ngày, giữ ở mức này trong vài ngày, sau đó tăng từ từ, nếu cần thiết có thể lên đến 250 mg/ngày. Nếu dùng bất kì một loại thuốc nào giống TCA trong điều trị rối loạn hoảng loạn thì phải bắt đầu từ liều rất thấp (ví dụ, 10 - 25 mg/ngày) và cũng phải tăng chậm.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng phụ kháng tiết cholin ở những mức độ khác nhau (100mg amitriptylin tương đương với 5 mg atropin). Do vậy phải thận trọng với tác dụng phụ này ở nam giới nhiều tuổi có tăng sản tuyến tiền liệt. Tác dụng kháng tiết cholin còn ảnh hưởng xấu đến những vấn đề nội khoa khác như cảm nhiệt, những vấn đề về răng do chứng khô miệng. Giảm huyết áp tư thế đứng cũng thường gặp, thậm trí có thể không thuyên giảm theo thời gian. Đây cũng là vấn đề chính của phụ nữ cao tuổi bị loãng xương, họ có thể bị gãy xương vùng chậu sau một cú ngã. Tác dụng kháng cholinergic của TCA cũng còn ảnh hưởng đến hoạt động của tim, trực tiếp làm yếu cơ tim (tác dụng giống Quinidin), can thiệp vào các nơron adrenergic. Những yếu tố này có thể làm thay đổi mức độ, nhịp và mức co bóp, đặc biệt đối với những người bệnh có bệnh tim trước đó, ví dụ như bloc nhánh hoặc cả hai nhánh. Những thay đổi điện tâm đồ từ thay đổi lành tính đoạn ST và sóng T, nhịp xoang nhanh cho đến loạn nhịp nặng và phức tạp cần phải có sự điều chỉnh thuốc. Do các thuốc TCA có tác dụng chống loạn nhịp cấp I nên phải dùng thận trọng đối với những người bị bệnh thiếu máu cục bộ ở tim hoặc loạn nhịp tim. Các thuốc SSRI hoặc những thuốc chống trầm cảm không điển hình có thể là sự lựa chọn ban đầu tốt hơn cho những người bệnh dễ có cơn (ví dụ, tiền sử có chấn thương sọ não, cai rượu). Ngoài ra cũng còn hay gặp mất nhu cầu tình dục và rối loạn cương cứng xuất tinh và cực khoái và có thể không thực hiện chế độ điều trị. Trazodon ít khi gây cương đau dương vật, nếu có thì cần phải điều trị trong vòng 12 giờ (epinephrin 1 : 1000 tiêm thẳng vào thể hang). Cũng rất ít khi gặp các biến chứng khác như sảng,

kích động và hứng cảm. Dừng đột ngột một số thuốc này có thể gây ra "phản tiết cholin", thể hiện ở đau đầu và nôn mửa kèm theo đau bụng. Dùng quá liều các thuốc ba vòng thường gây ra hậu quả nghiêm trọng bởi lẽ chỉ số điều trị hẹp và các tác dụng giống quinidin.

2.SSRI và các thuốc chống trầm cảm không điển hình

Ưu điểm lớn nhất của các loại thuốc này là chúng không gây ra các tác dụng phụ về tim mạch hoặc kháng cholinergic hoặc làm tăng cân rõ rệt như các thuốc ba vòng.

Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin(SSRI) bao gồm fluoxetin, sertralin paroxetin và fluvoxamin. Các thuốc chống trầm cảm không điển hình gồm có, bupropion có tác dụng thông qua hệ dẫn truyền thần kinh dopamin; venlafaxin,thuốc ức chế tái hấp thu của serotonin và norepinephrin; nefazodon, thuốc phong toả tái hấp thụ serotonin và ức chế các receptor sau xinap 5 - HT2 ; và mirtazapin chẹn có lựa chọn các receptor adrenalin anpha 2 trước xinap và tăng cường dẫn truyền cả serotoninergic và noradrenergic. Tất cả các thuốc này đều có hiệu quả trong điều trị trầm cảm cả dạng điển hình và không điển hình. Các thuốc SSRI còn có hiệu quả trong điều trị các hưng cảm, chứng ăn vô độ và các rối loạn ám ảnh, cưỡng chế, trong khi đó bupropion có thể có một số tác dụng đặc biệt trong điều trị rối loạn lưỡng cực chu kỳ nhanh. Thuốc không có tác dụng rõ rệt trong một số hội chứng đau như các thuốc ba vòng, mặc dù venlafaxin có thể có một số tác dụng trong điều trị đau bệnh lý thần kinh.

Hầu hết thuốc của nhóm này đều có xu hướng tăng hoạt động và cần phải dùng vào buổi sáng để tránh gây mất ngủ. Tuy nhiên, một số người có thể dùng thuốc an thần thì nên dùng thuốc vào lúc đi ngủ vì phản ứng này thường gặp với các thuốc như paroxetin, fluvoxamin và mirtazapin đều có chung tác dụng như trên.

Các thuốc SSRI có thể được dùng một lần/ngày. Bupropion thường được dùng 3 lần/ngày, nefazodin và venlafaxin thường được dùng 2 lần/ngày. Hiện nay bupropion và renlafaxin đã có dạng giải phóng chậm. Đây thường là sự đáp ứng chậm. Ví dụ fluoxetin cần đến 2 - 6 tuần mới có tác dụng trong trầm cảm, 4-8 tuần mới có hiệu quả trong rối loạn hoảng loạn và 6-12 tuần trong điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế. Đối với trầm cảm, liều khởi đầu (10 -12 mg) là liều thông thường hàng ngày, trong khi đối với rối loạn ám ảnh cưỡng chế có thể dùng đến 80 mg/ngày.

Một số người bệnh, nhất là những người nhiều tuổi, có khả năng dung nạp được và có hiệu quả ở liều thấp 10 mg/ngày. Những thuốc SSRI khác (sertralin, paroxetin, fuvoxamin) có thời gian bán huỷ ngắn hơn và ít ảnh hưởng đến các enzym gan làm giảm tác động của thuốc trên chuyển hoá các thuốc khác (không làm tăng nồng độ huyết thanh, các thuốc khác nhiều như fluoxetin). Thời gian bán huỷ ngắn cũng cho phép nhanh chóng loại bỏ tác dụng phụ bất lợi nếu có. Venlafaxin có khuynh hướng hiệu quả hơn ở liều cao trên 200 mg/ ngày, mặc dù ở một số người bệnh đáp ứng với liều 75 mg/ngày.

Tác dụng phụ thường gặp của tất cả những thuốc này là đau đầu, buồn nôn, ù tai, mất ngủ và kích thích. Với thuốc SSRI thường gặp hiện tượng nằm ngồi không yên. Các triệu chứng ngoại tháp khác (ví dụ rối loạn trương lực) ít xuất hiện ngoại trừ trong trạng thái cai thuốc. Ngoài ra các thuốc SSRI còn gây ra các tác dụng phụ rất thường gặp trong hoạt động tình dục như liệt dương, phóng tinh ngược và rối loạn cực khoái.

Có thể uống cyproheptadin 4 mg trước khi quan hệ tình dục để hạn chế mất cực khoái do thuốc. Sử dụng bupropion phụ trợ (75-150 mg/ngày) cũng có thể hạn chế những tác dụng phụ trong hoạt động tình dục. Từ những nghiên cứu trước đây ở người bệnh ăn vô độ, người ta cho rằng bupropion có liên quan đến việc gây ra cơn động kinh. Các thuốc SSRI là các chất phong toả tái hấp thu serotonin mạnh. Do vậy nếu dùng liều cao hoặc kết hợp với các chất ức chế MAO khác, bao gồm cả các thuốc chống parkinson như selegilin, có thể gây ra " Hội chứng serotonin ". Hội chứng này thể hiện bằng co cứng, sốt cao, bất ổn thần kinh tự chủ, giật cơ, lú lẫn, sảng và hôn mê. Ở người già, hội chứng này có thể là vấn đề phức tạp. Đã có những thông báo về một số trường hợp đau thắt ngực có liên quan đến SSRI.

Mặc dù trước đây có những nghiên cứu đề cập đến khả năng SSRI gây ra co thắt mạch trong bệnh động mạch vành song con rất ít cứ liệu lâm sàng về vấn đề này. Cũng đã có một số nghiên cứu hiện nay cho rằng fluoxetin có thể có tác dụng bảo vệ tim bằng cách tấn công các cục máu đông, tuy nhiên ý nghĩa thực tiễn lâm sàng của nghiên cứu này vẫn còn khiêm tốn.

Nghiên cứu mới đây chỉ ra rằng fluoxetin không làm tăng thêm nguy cơ tật chứng thai nhi khi nó được dùng trong thời kì người mẹ mang thai. Cả thuốc chống trầm cảm 3 vòng và fluoxetin đều có nguy cơ cao gây sảy thai. Tuy nhiên sảy thai cũng có thể liên quan đến rối loạn trầm cảm.

Venlafaxin được ghi nhận là dung nạp tốt mà không gây tác dụng phụ về tim mạch và kháng tiết cholin. Những tác dụng phụ chủ yếu là buồn nôn, kích thích, vã mồ hôi . Tuy nhiên venlafaxin cũng có thể có một số tương tác thuốc - thuốc. Do vậy cần phải theo dõi huyết áp bởi lẽ ở một số người bệnh có thể có tăng huyết áp khi tăng liều nefazodon là thuốc mới không có tác dụng kháng tiết cholin của thuốc chống trầm cảm ba vòng và trạng thái kích động do SSRI. Không nên chỉ định nefazodon với terfenadin, astemizol hoặc cisaprid. Do nefazodon ức chế các isoenzym cytochrom P450 - 3A4 ở gan nên việc sử dụng đồng thời với các thuốc khác có thể dẫn đến kéo dài QT nghiêm trọng, mạch nhanh thất hoặc tử vong.

Mirtazapin cũng là thuốc chống trầm cảm được đưa ra gần đây nhất. Những tác dụng phụ thường gặp nhất của thuốc là ngủ gà, kích thích ăn, tăng cân và chóng mặt. Cũng đã có những nghiên cứu thông báo hiện tượng mất tế bào hạt ở 2 trong số 2796 bệnh nhân. Mặc dù thuốc được chuyển hoá bởi isoenzym P450 song không phải là chất ức chế trong hệ thống này. Với những kinh nghiệm còn hạn chế, chúng tôi cho rằngmirtazapin không thể là thuốc được dùng đầu tiên. Thuốc được chỉ định dùng liều duy nhất trước khi đi ngủ, khởi đầu từ 15 mg và tăng 15mg tuần tiếp theo hoặc tuần sau đó đến 45 mg.

3.Các thuốc ức chế monoamin oxydase

Nhìn chung các thuốc ức chế MAO được dùng hiện nay như là thuốc chống trầm cảm hàng thứ ba (sau các thuốc ba vòng hoặc các thuốc mới hơn) do đó đòi hỏi phải tuân thủ chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt (xem bảng 8 - 7). Chúng được xem như là sự lựa chọn đầu tiên để điều trị trầm cảm không điển hình (kèm theo kháng nhạy cảm) hoặc cho rối loạn hoảng loạn hay trầm cảm kháng điều trị.

Bảng 8 - 7. Các chất kiêng ăn khi dùng thuốc ức chế MAO

1. Các loại pho mat, ngoại trừ pho mat kem, pho mat trắng và sữa chua tươi
2. Các loại thịt có sử dụng men, để dài ngày, ví dụ như xúc xích Bologna, Salami (những loại xúc xích Ý N.D)
3. Đậu quả to, ví dụ như đậu Trung Quốc
4. Gan các loại
5. Thịt và các tinh chất lên men
6. Vang các loại, cônhắc, bia
7. Đậu phụ, patê tôm, dưa bắp cải

Các thuốc ức chế MAO cần phải tăng liều từ từ và có thể được dùng vào buổi sáng hoặc chiều, tuỳ theo tác dụng của thuốc đối với giấc ngủ. Thường thuốc đạt tác dụng với liều tương đối thấp (bảng 8 - 8).

Nồng độ của thuốc trong máu không phù hợp với đáp ứng điều trị Các thuốc ức chế MAO thường gây ra các triệu chứng của tụt huyết áp tư thế đứng (có thể dai dẳng) và các tác dụng thần kinh giao cảm như loạn nhịp tim, vã mồ hôi, run. Buồn nôn, mất ngủ, và rối loạn chức năng tình dục cũng là những triệu chứng thường gặp. Trazodon, 25 - 75 mg uống trước lúc đi ngủ có thể giải quyết được tình trạng mất ngủ do MAO. Tác dụng hệ thần kinh trung ương bao gồm kích động và loạn thần nhiễm độc. Chế độ ăn kiêng (bảng 8-7) và sử dụng điều độ các chế phẩm thuốc có chứa phenylpropanolamin, phenylephrin, meperidin, dextromthorphan và giả ephedrin sẽ là sự hỗ trợ tốt cho các thuốc ức chế MAO typ A (những thuốc này được bán để điều trị trầm cảm) vì việc giảm mức độ monoamin oxidase thích ứng sẽ là cho người bệnh kém dung nạp các amin ngoại lai (ví dụ, tyramin trong thực phẩm). Việc điều trị cơn tăng huyết áp do thuốc cũng giống như đối với u tế bào ưa crôm (xem chương 9). Nhưng cũng có những thông báo về sự thành công với Nifedipin, 10 mg dạng kẹo nhai và đặt dưới lưỡi sẽ làm ổn định huyết áp sau 1 - 5 phút. Kiêng dùng các loại thực phẩm và thuốc giống giao cảm (tiết adrenalin; kể trên là có tác dụng trong quá trình điều trị trong vòng 1 tháng sau khi dừng điều trị. Kết thúc điều trị bằng các thuốc ức chế MAO có thể kèm theo lo âu, kích động, giảm nhận thức và đau đầu.

Giảm liều thật từ từ và sử dụng benzodiazepin một đợt ngắn có thể cải thiện các triệu chứng.

Bảng 8.8. Các thuốc chống trầm cảm thường dùng

	Liều uống trung bình ngày (mg)	Liều tối đa /ngày (mg)	Tác dụng an thần[1]	Tác dụng kháng tiết cholin[1]	Giá thành đơn vị	Giá đợt điều trị 30 ngày (dùng liều tối đa)[2]
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng và tương tự về lâm sàng						
Amitriptylin (Elavi)	150 - 250	300	4	4	G: 0,25 USD/150mg	15,00 USD
Amoxapin (Asendin)	150-200	400	2	2	G: 1,67 USD/100mg	200,40 USD
Clomipramin (Anafranil)	100	250	3	3	B: 1,19 USD/50mg	178,50 USD
Desipramin (Norpramin)	100-250	300	1	1	G : 1,06 USD/100mg	95,40 USD
Doxepin (Sinequan)	150-200	300	4	3	G: 0,44 USD/100mg	39,60 USD
Imipramin (Tofranil)	150-200	300	3	3	G: 0,09 USD/50mg	16,20 USD
Maprotilin (Ludiomil)	100-200	300	4	2	G: 0,76 USD/75mg	91,20 USD
Nortriptylin (Aventyl, Pamelon)	100-150	150	2	2	G: 1,46 USD/50mg	175,20 USD
Protriptylin (Vivactil)	15-40	60	1	3	B: 0,58 USD/10mg	104,40 USD
Trazodon (Desyrel)	100-300	400	4	<1	G: 0,41 USD/100mg	49,20 USD
Trimipramin (Surmontil)	75-200	200	4	4	B: 1,71 USD/100mg	102,60 USD
Bupropion (Wellbutrin)	300[3]	450[3]		<1	B: 0,88 USD/100mg	118,80 USD
Bupropion SR (Wellbutrin SR)	300	400[4]		<1	B: 1,19 USD/100mg B: 1,28 USD/150mg	71,52 USD 76,66 USD
Các SSRI và những thuốc mới khác						
Fluoxetin (Prozac)	5-40	80	<1	<1	B: 2,41 USD/100mg	289,00 USD
Fluvoxamin (Luvox)	100-300	300	1	<1	B: 2,23 USD/100mg	200,70 US
Nefazodon (Serzone)	300-600	600	2	<1	B: 1,01 USD/200mg	90,90 USD D
Paroxetin (Paxil)	20-30	50	1	1	G: 2,41 USD/20mg	154,50 USD
Sertralin (Zoloft)	50-150	200	<1	<1	B: 2,06 USD/100mg	133,20 USD
Venlafaxin (Effexon)	150-225	375	1	<1	B: 1,15 USD/75mg	172,50 USD
Venlafaxin XR (Effexor)	150-225		1	<1		
Mirtazepin (Remeron)	15-45	45	4	2	B: 2,04 USD/30mg	172,50 USD
Các thuốc ức chế monoamin oxidase						
Phenelzin (Nardil)	45-60	90		...	B: 0,44 USD/15mg	79,20 USD
Tranylcypromin (Parnat)	20-30	50		...	B: 0,50 USD/10mg	75,00 USD

Chú thích: [1] 4 = Tác dụng mạnh 1 = Tác dụng yếu
B = Biệt dược G = Thuốc gốc
[2] Giá bán lẻ (giá trung bình), đợt điều trị 30 ngày dựa trên liều tối đa (thuốc gốc khi có)
[3] Không dùng liều đơn vượt quá 150mg
[4] 200mg 2 lần/ngày

4. Thay đổi điều trị và điều trị phối hợp

Nếu sau khi thử đủ loại thuốc đã lựa chọn song vẫn không có hiệu quả điều trị thì phải xem lại chẩn đoán. Nếu sau khi xác định được rằng đợt dùng thử đã đủ mức và chẩn đoán đúng thì cần phải dùng thử thuốc nhóm khác. Cần phải có một "thời gian tẩy rửa" (thời gian nghỉ giữa hai loại thuốc). Khi chuyển dùng từ thuốc nhóm này sang nhóm khác. Điều này đặc biệt lưu ý đối với một số trường hợp, ví dụ chuyển từ thuốc ức chế MAO sang thuốc ba vòng thi phải cần 2 - 3 tuần để dừng thuốc này và bắt đầu thuốc kia. Khi cần chuyển từ SSRI sang ức chế MAO thi cần 4 - 5 tuần. Nếu chuyển từ thuốc này sang thuốc khác cùng nhóm thì không cần khoảng thời gian này, ví dụ từ amitriptylin sang desipramin cùng trong nhóm ba vòng. Thuốc này có thể giảm nhanh trong khi vẫn tiếp tục tăng liều thuốc kia. Cần phải cẩn trọng khi dùng kết hợp hai thuốc chống trầm cảm và chỉ dành cho những bệnh nhân kháng điều trị sau khi có tư vấn tâm thần.

Tuy vậy, cũng có thể chỉ định thêm thuốc chống trầm cảm với một trong ba nhóm trên nếu như đáp ứng điều trị không được như mong muốn. lithium và hormon tuyến giáp (ví dụ, 25 μg/ liothyromin/ngày) là thuốc tăng cường thường được sử dụng. lithium là thuốc tăng cường rất tốt đối với 25 - 40% bệnh nhân trầm cảm không đáp ứng với đợt thử đầy đủ thuốc chống trầm cảm. Một nửa số bệnh nhân này sẽ đáp ứng với việc bổ sung thêm lithium (600 - 900 mg/ngày) với tác dụng chống trầm cảm.

5. Liều duy trì và giảm liều

Khi các triệu chứng lâm sàng đã thuyên giảm, vẫn phải tiếp tục dùng thuốc trong vòng 12 tháng với liều duy trì có tác dụng, đó cũng thường là liều cần dùng trong giai đoạn cấp tính. Nghiên cứu mới đây cho rằng khi người bệnh ngoài 40 tuổi có hai giai đoạn hoặc ngoài 50 tuổi và có một giai đoạn thì phải duy trì vô hạn định liều dùng đầy đủ. Nghiên cứu này cho rằng cũng cần phải xem trầm cảm đơn thuần như là một bệnh mạn tính. Nếu giảm liều thuốc thì nên giảm từ từ trong vòng vài tháng, phải theo dõi chặt để phòng tái phát.

6. Tương tác thuốc

Sự tương tác thuốc với các thuốc khác được trình bày trong bảng 8-9

Bảng 8-9. Tương tác của thuốc chống trầm cảm với các thuốc khác

Thuốc	Tác dụng
Thuốc ba vòng và các thuốc chống trầm cảm không thuộc nhóm ức chế MAO khác	
Các kháng acid	Giảm khả năng hấp thụ thuốc chống trầm cảm
Các thuốc chống đông máu	Tăng tác dụng giảm prothrombin trong máu
Cimetidin	Tăng loạn thần và nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Clonidin	Giảm tác dụng hạ huyết áp.
Digitalis	Tăng nguy cơ bloc tim
Disulfiram	Tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Guanadrel	Giảm tác dụng ha huyết áp
Guanethidin	Giảm tác dụng ha huyết áp
Haloperidol	Tăng nồng độ clomipramin
Insulin	Giảm đường huyết
Lithium	Tăng nồng độ lithium với fluoxetin
Methyldopa	Giảm tác dụng ha huyết áp
Các thuốc kháng tiết cholin khác	Các đáp ứng kháng trên cholin càng rõ
Phenytoin	Tăng nồng độ trong máu
Procainamid	Giảm dẫn truyền tâm thần
Procarbazin	Cơn tăng huyết áp
Propranolol	Tụt huyết áp
Quinidin	Giảm dẫn truyền tâm thất
Các dẫn xuất rauwolfia	Tăng kích thích
Các thuốc an thần	Tăng an thần
Các thuốc giống giao cảm	Tăng huyết áp
Terfenadin	Sóng loạn nhịp bùng phát
Các thuốc ức chế monoamin oxidase	
Các thuốc kháng histamin	Tăng an thần
Các thuốc giống belladon	Tăng huyết áp
Dextromethorphan	Cũng giống như meperidin
Guanadrel	Tăng huyết áp
Guanethidin	Giảm huyết áp
Insulin	Giảm đường huyết
Levodopa	Tăng huyết áp
Meperidin	Tăng kích động, cơn động kinh, hôn mê, tử vong
Methyldopa	Giảm huyết áp
Pseudoephedrin	Cơn tăng huyết áp
Reserpin	Tăng huyết áp và thân nhiệt
Succinylcholin	Tăng phong bế thần kinh cơ
Sulfonylureas	Giảm đường huyết
Các thuốc giống giao cảm	Tăng huyết áp

7. Liệu pháp sốc điện (Electroconvulsive therapy - ECT).

ECT dùng dòng điện gây ra co giật thần kinh trung ương toàn thể (không cần thiết phải có cơn co giật ngoại vi). Mục đích chính của ECT là nâng cao ngưỡng co giật. Những cơn này có thể xuất hiện do nhiều yếu tố khác nhau. Sử dụng kích thích điện có độ tin cậy cao hơn, đơn giản hơn so với dùng thuốc gây co giật. Cho đến nay, cơ chế của ECT vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên người ta cho rằng nó liên quan đến những đáp ứng dẫn truyền thần kinh ở màng tế bào. Khi thực hiện liệu pháp, nếu kích thích điện không đủ gây ra cơn co giật thì sẽ không có tác dụng điều trị.

Liệu pháp sốc điện điều trị rất có hiệu quả (70 - 85 %) đối với trầm cảm nặng, đặc biệt là đối với hoang tưởng và kích động thường thấy ở trầm cảm trong giai đoạn nặng. ECT cũng được chỉ định trong trường hợp không dùng được hoặc không đáp ứng thuốc chống trầm cảm. Các nghiên cứu so sánh có đối chứng về ECT trong trầm cảm nặng cho thấy nó có hiệu quả cao hơn liệu pháp hoá dược. ECT cũng có hiệu quả đối với các rối loạn hưng cảm và loạn thần trong thời kì thai nghén (khi thuốc có thể bị chống chỉ định). ECT không có hiệu quả đối với các rối loạn tâm thần phân liệt mạn tính và nói chung không chỉ định đối với các pha tâm thần phân liệt cấp tính, trừ khi thuốc không có tác dụng. Có thể dùng sốc điện trong cấp cứu với những trường hợp loạn thần cần được kiểm soát (ví dụ, sững sờ căng trương lực kèm theo những biến chứng do thuốc).

Tác dụng phụ thường gặp nhất là rối loạn trí nhớ và đau đầu. Mất trí nhớ hoặc lú lẫn thường do dùng ECT quá liều hoặc quá dày và thiếu oxy trong quá trình sốc. Hầu hết mất trí nhớ đều mang tính tạm thời, người bệnh sẽ phục hồi trí nhớ hoàn toàn sau vài tuần. Cũng đã có những nghiên cứu thông báo sử dụng lithium kết hợp với ECT sẽ dẫn đến mất trí nhớ nhiều hơn. Trước khi gây mê được dùng, thường xẩy ra hiện tượng gãy cột sống và lo âu nặng. Chống chỉ định tuyệt đối là tăng áp lực nội sọ. Những chống chỉ định tương đối khác là, các rối loạn về tim, phình động mạch chủ, bệnh phổi - phế quản, huyết khối tĩnh mạch. và phải cân nhắc kĩ giữa mức độ nặng của bệnh nội khoa và yêu cầu dùng ECT. Biến chứng nặng của ECT chiếm dưới 1/1000 các trường hợp. Hầu hết những biến chứng này liên quan đến tim mạch hoặc hô hấp (ví dụ, hít phải các thành phần trong dạ dày). Cản trở lớn nhất cho việc sử dụng ECT chính là sự kém hiểu biết của người bệnh và thái độ của xã hội chưa chấp nhận kĩ thuật này.

8. Liệu pháp ánh sáng

Được dùng đối với rối loạn cảm xúc theo mùa (SAD). Bệnh nhân được tiếp xúc với nguồn ánh sáng 2500 lux ở khoảng cách 90 cm với thời lượng 2 giờ/ ngày. Người ta cũng sử dụng các thiết bị để huy động hoặc điều chỉnh cường độ ánh sáng. Giá thành của thiết bị chiếu sáng phổ toàn bộ khoảng 300 - 400 USD. Liều lượng cũng khác nhau, một số bệnh nhân lại cần tiếp xúc vào buổi sáng và đêm. Hiệu quả của liệu pháp này là làm thay đổi nhịp sinh học thông qua cơ chế melatonin.

B. Tâm lí

Những nỗ lực thực hiện liệu pháp tâm lí hầu như không có hiệu quả đối với trầm cảm nặng trong giai đoạn cấp tính. Khi thuốc đang có tác dụng phương pháp hỗ trợ để củng cố cơ chế tự vệ hiện có, động viên người bệnh trong công việc, cuốn hút họ vào các hoạt động giải trí là cần thiết khi mức độ nặng của trầm cảm giảm xuống. Nếu trạng thái trầm cảm không nghiêm trọng thì có thể thực hiện liệu pháp tâm lí tích cực cũng là thời kì tốt cho sự thay đổi. Có thể sử dụng kĩ thuật thanh lọc (catharsin) đối với trạng thái giận dữ bị ức chế hoặc tự buộc tội. Trị liệu trong hoặc ngay sau giai đoạn cấp tính nên tập trung vào các kĩ thuật đối phó với phần thực hành của những lựa chọn thay thế. Khi trong trầm cảm có các yếu tố về kém tự tin hoặc tự xác định thì liệu pháp tâm lí cá nhân nên định hướng đến những cách thức tăng cường tính tự trọng, tăng khả năng tự đánh giá và giảm sự phụ thuộc. Liệu pháp tâm lí nhận thức hướng vào những mô hình tư duy âm tính, còn được gọi là sai lệch nhận thức và dẫn đến những cảm giác trầm cảm, lo âu. Trị liệu thường gồm những công việc ở nhà như ghi nhật kí theo dõi những sai lệch nhận thức và các đáp ứng dương tính đối với chúng. Như đã đề cập ở trên, có rất nhiều nghiên cứu cho thấy sự kết hợp giữa dùng thuốc với liệu pháp tâm lí nhận thức cho kết quả cao hơn so với việc sử dụng riêng biệt từng liệu pháp. Thường hiệu quả sẽ cao hơn nếu như thuyết phục được chồng (vợ) của bệnh nhân hay những người quan trọng khác trong gia đình cùng tham gia sớm vào đợt điều trị.

C. Xã hội

Sử dụng linh hoạt các dịch vụ xã hội phù hợp có thể là điểm quan trọng chủ yếu trong điều trị trầm cảm. Do rượu thường liên quan đến trầm cảm nên việc tham gia sớm vào các chương trình điều trị, chống lạm dụng rượu

cũng là yếu tố quan trọng đảm bảo cho kết quả tiếp theo (xem lạm dụng rượu và ma tuý, phần dưới). Với người bệnh trầm cảm nặng, việc hoạch định các hoạt động trong một ngày là cực kì khó khăn. Do vậy nhiều khi rất cần phải có sự trợ giúp của gia đình, người sử dụng lao động, bạn bè nhằm động viên, khuyến khích người bệnh trong lúc họ chẳng cảm thấy hứng thú với công việc hàng ngày, vẫn muốn tách mình và chìm sâu vào trầm cảm. Sự kiên trì đưa người bệnh vào những hoạt động sẽ giúp họ thực hiện các hoạt động của cuộc sống thường ngày, tưởng chừng đơn giản song rất quan trọng với họ. Đối với một số trường hợp nặng, có thể cần đến các trung tâm điều trị ban ngày hoặc các nhóm trợ giúp đặc biệt (ví dụ, nhóm những người bị cắt bỏ vú). Cũng không có gì đáng ngạc nhiên nếu người bệnh có những vấn đề về pháp luật, tài chính và công việc cần có sự trợ giúp về việc làm và pháp luật.

D. Hành vi

Khi trầm cảm là hệ quả của chính sự buông xuôi, dạng như thụ động, có thể sử dụng trò chơi đóng vai trò. Các kĩ thuật hành vi, bao gồm cả giải cảm ứng, có thể được chỉ định đối với những vấn đề như ám ánh sợ, khi mà trầm cảm xuất hiện dưới góc độ sản phẩm kèm theo. Khi trầm cảm thường xuyên mang tính liên nhân cách, cần phải tư vấn hành vi với các thành viên trong gia đình hoặc những người khác để góp phần xoá bỏ những hành vi lệch chuẩn của người bệnh.

Điều trị hưng cảm

Các triệu chứng hưng cảm cấp tính hoặc hưng cảm nhẹ sẽ đáp ứng tốt với liệu pháp lithium sau vài ngày điều trị. Tuy nhiên người ta cũng thường dùng các thuốc an thần hoặc các benzodiazepin mạnh (Clonazepam) để xử trí kịp thời giai đoạn hưng cảm kích động hoặc loạn thần. Một số rối loạn phân biệt cảm xúc và một số trường hợp tưởng là tâm thần phân liệt nhưng có thể lại là rối loạn cảm xúc lưỡng cực không điển hình thì lithium cho hiệu quả tốt

A. Haloperidol

Các triệu chứng hưng cảm cấp tính của trạng thái kích động hoặc loạn thần có thể bắt đầu điều trị bằng Haloperidol liều uống 5 - 10 mg hoặc đường tiêm bắp với khoảng cách 2 - 3 giờ một lần cho đến khi các triệu chứng dịu xuống. Giảm liều Haloperidol một cách từ từ sau khi bắt đầu dùng lithium hoặc thuốc bình ổn cảm xúc khác (xem phần dưới).

B. Clonazepam

Là thuốc thay thế để an thần kinh như Haloperidol nhằm kiểm soát các triệu chứng hành vi cấp tính. Clonazepam có ưu điểm là không gây ra các triệu chứng ngoại tháp. Mặc dù 1 - 2 mg/ 4 -6 giờ đường uống, đã có thể có hiệu quả, song có thể cần tới 16 mg/ ngày.

C. Lithium

Với góc độ là thuốc dự phòng cho rối loạn cảm xúc lưỡng cực , lithium làm giảm rất đáng kể tần suất và mức độ nặng của các cơn hưng cảm và trầm cảm ở khoảng 70 % số người bệnh. Đáp ứng dương tính có thể tiên đoán trước nếu như tần suất các giai đoạn giảm (không quá 2 cơn/năm). Đáp ứng dương tính thường xuất hiện hơn ở những người có người thân cùng huyết thống đã có chẩn đoán cơn hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Những người có sự chuyển cực nhanh giữa hưng cảm và trầm cảm (ít nhất là 4 lần/năm) thường đáp ứng kém với lithium dự phòng lúc đầu nhưng sau một khoảng điều trị kéo dài, có thể có sự cải thiện hơn. Carbamazepin (xem phần dưới) cũng có tác dụng đối với nhóm này.

Đối với các trạng thái hưng cảm, đôi khi lithium cũng có tác dụng dự phòng tái phát trầm cảm đơn cực (có lẽ là rối loạn lưỡng cực chưa được chẩn đoán). lithium cũng có thể cải thiện những hành vi hung tính không điển hình và những hội chứng rối loạn kiểm soát. Liều dùng cũng như đối với rối loạn lưỡng cực. Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh lưỡng cực có thể được điều trị dài ngày bằng lithium đơn độc, mặc dù một số vẫn phải tiếp tục hoặc ngắt quãng dùng thêm thuốc an thần chống trầm cảm hoặc carbamazepin. Những thông tin tốt nhất về lithium có thể tìm ở Trung tâm thông tin lithium (Dean Form-dation, 8000 Excelsior Drive Suite 302, Madison, WI 537171914).

Trước khi điều trị, cần phải có được đầy đủ bệnh sử và khám thực thể, công thức máu toàn phần, T4, TSH, nitơ, urê máu, creatinin huyết thanh, các chất điện giải huyết thanh, phân tích nước tiểu, điện tim ở những người bệnh trên 45 tuổi hoặc có tiền sử bệnh tim.

1. Liều lượng

Lithium carbonat thường được trình bày 300 mg/đơn vị. Đối với số ít bệnh nhân có thể cần phải dùng những đơn vị liều khác hoặc dạng trừ chậm. Có sẵn chế phẩm lithium citrat dưới dạng xirô. Liều dùng phải đảm bảo sao cho nồng độ trong máu được duy trì ở mức độ điều trị. Đối với các cơn cấp tính,

mức điều trị có thể từ 1 -1.5 meq/L. Mặc dù vẫn còn tranh luận về liều duy trì kéo dài tối ưu, song nhiều nhà lâm sàng hạ mức độ cấp tính xuống còn 0.6 - 1 meq/l để nhằm hạn chế tác dụng phụ. Liều phù hợp với yêu cầu như vậy là khá khác nhau với từng bệnh nhân. Đối với hưng cảm cấp tính, liều thường được chỉ định là 1200 - 1800 mg/ngày. Việc bổ sung các thuốc chống trầm cảm thường chỉ cần dùng nửa liều trên. Liều dùng 1 lần /ngày là phù hợp, tuy nhiên phần lớn bệnh nhân khi dùng thuốc liều chia nhỏ theo bữa ăn thì ít bị buồn nôn.

Lithium được hấp thụ một cách dễ dàng, đạt đến mức tối đa trong huyết thanh trong khoảng 1 - 3 giờ và hấp thu hoàn toàn trong vòng 8 giờ. Một nửa của lithium trong cơ thể được bài tiết trong vòng 18 - 24 giờ (95% qua nước tiểu). 12 giờ sau liều cuối cùng phải lấy máu để thử nồng độ lithium. Phải đo nồng độ lithium trong huyết thanh 5 - 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị và sau những lần thay đổi liều.

Đối với điều trị duy trì, nồng độ lithium cần phải được đo 1 - 2 tháng / lần lúc đầu, tuy nhiên nếu bệnh nhân điều trị lâu dài đã ổn định thì có thể cứ 6 - 12 tháng / lần. Khi có bất kì tình trạng nào gây giảm thể tích máu (ví dụ, ỉa chảy, mất nước, sử dụng các thuốc lợi tiểu) thì phải kiểm tra nồng độ lithium thường xuyên hơn.

2. Tác dụng phụ

Các triệu chứng dạ dày - ruột mức độ nhẹ (dùng lithium với thức ăn , run nhẹ điều trị bằng Propanolol 20 - 60 mg/ngày, uống, chỉ khi triệu chứng dai dẳng), yếu cơ mức độ nhẹ và có thể ngủ gà ở các mức độ khác nhau là những tác dụng phụ sớm và nhất thời. Đa niệu mức độ vừa (giảm phản ứng của thận đối với hormon chống lợi tiểu) và khát nhiều (liên quan đến tăng nồng độ renin huyết tương) cũng là những tác dụng phụ thường gặp. Dùng kali cũng như dùng liều lithium 1 lần / ngày có thể hạn chế được những triệu chứng trên. Những hiện tượng thường gặp khác là tăng cân (thưởng do calo từ thuốc uống do chứng khát nhiều) và tăng bạch cầu không do nhiễm khuẩn.

Những tác dụng phụ khác gồm có bướu giáp (3 % ; chức năng tuyến giáp bình thường), nhược giáp (10%; dùng kết hợp lithium với iốt hoặc lithium với carbamazepin có thể cải thiện được chức năng tuyến giáp hoặc hạn chế tác nhân gây bướu giáp của thuốc), thay đổi trong test dung nạp glucose theo hướng đường cong giống đái tháo đường do thận (thường hết trong vòng 8 tuần sau khi dùng lithium), hội chứng thận hư, phù, thiếu hụt folat

và giả u tiểu não (có chỉ định về soi đáy mắt nếu như bệnh nhân phàn nàn về đau đầu hoặc nhìn mờ). Một vài trường hợp có thông báo về rối loạn vị giác (có vị kim loại), rụng tóc, liên tưởng Raynaud. Cứ 3 - 4 tháng một lần phải kiểm tra chức năng tuyến giáp và chức năng thận. Hầu hết các tác dụng phụ sẽ giảm đi khi dừng lithium; nếu còn thường thì không nghiêm trọng. Hầu hết các thầy thuốc lâm sàng điều trị nhược giáp do lithium (thường là phụ nữ) bằng hormon tuyến giáp trong khi vẫn tiếp tục dùng lithium. Ở một số bệnh nhân cũng có thể xuất hiện tăng calci máu và tăng nồng độ hormon cận giáp. Những bất thường trên điện tâm đồ chủ yếu là sóng T dẹt hoặc đảo ngược) cũng có thể gặp trong quá trình dùng lithium nhưng không đáng ngại. Có thể xuất hiện bloc xoang nhĩ, nhất là ở người nhiều tuổi. Điều đặc biệt lưu ý khi dùng lithium với các thuốc kéo dài dẫn truyền trong thất, ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng. Lithium cũng làm giảm chức năng thông khí ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường hô hấp. Dùng riêng rẽ, lithium không có ảnh hưởng gì đến chức năng tình dục nhưng khi kết hợp với các benzodiazepin (Clonazepam ở hầu hết các bệnh nhân có triệu chứng), có thể gây ra rối loạn chức năng tình dục ở 50% bệnh nhân nam. lithium cũng có thể làm cho bệnh vẩy nến ở một số bệnh nhân trầm trọng thêm. Ở những bệnh nhân dùng lithium dài ngày có thể xuất hiện cứng hàm kiểu bánh răng (cogwheel rigidity), đôi khi có các dấu hiệu ngoại tháp khác. Lithium cũng làm bộc lộ các tác dụng phụ Parkinson của haloperidol. Dùng lithium kéo dài cũng có thể làm giảm tương đối trí nhớ và quá trình tri giác. Ở mức độ điều trị, rất ít khi có sảng do lithium. Nếu có biến chứng này thường xuất hiện ở người nhiều tuổi và có thể kéo dài vài ngày sau khi nồng độ trong huyết thanh hạ xuống mức không đáng kể. Bệnh não có thể xuất hiện ở những người bệnh dùng kết hợp lithium và thuốc an thần và ở những người có bệnh mạch máu não. Do vậy cần phải đánh giá cẩn thận những người bệnh có các dấu hiệu ngộ độc ở dưới mức độ độc trong máu .

Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng lithium lâu dài có thể ảnh hưởng xấu tới chức năng thận (xơ thận kẽ hoặc teo ống thận). Khi nồng độ creatinin trong huyết thanh tăng thì phải kiểm tra kĩ chức năng của thận. Cũng có những thông báo về hiện tượng tiểu tiện không tự chủ ở những bệnh nhân nữ liên quan đến những thay đổi trong cân bằng tiết cholin - adrenalin ở bàng quang.

Việc dùng lithium ở thời kì đầu thai nghén sẽ làm tăng khả năng xuất hiệncác dị tật bẩm sinh, đặc biệt là những dị tật Ebstein và những dị tật tim

mạch khác. Do vậy cần phải tư vấn cho bệnh nhân nữ sử dụng lithium hoặc là ngừa thai, hoặc là không dùng lithium trong thời kì mang thai theo dự định, đặc biệt trong ba tháng đầu. Những nghiên cứu mới nhất cho rằng nguy cơ của lithium trong thời kì thai nghén không đến mức như người ta vẫn nghĩ. Bản thân nguy cơ rối loạn lưỡng cực không được điều trị kéo theo nguy cơ đối với thai nghén. Cũng cần phải xem xét nuôi bộ ở những bà mẹ đang dùng lithium bởi nồng độ lithium trong sữa chỉ bằng 1/3 hoặc 1/2 so với nồng độ trong huyết thanh.

Khi nồng độ của lithium trong máu ở mức trên 2 meq/l thì thường xuất hiện ngộ độc rõ rệt. Do natrivà lithium được tái hấp thụ ở cùng vị trí trên ống lượn gần của thận, nên bất kì một lý do nào làm natri bị mất (do ỉa chảy, sử dụng thuốc lợi tiểu, tăng tiết mồ hôi quá mức) đều dẫn đến tăng nồng độ của Lithiuim. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm: nôn ỉa chảy, sau đó tình trạng tồi tệ thêm do natri bị mất nhiều hơn và lithium được tái hấp thu nhiều hơn. Một số triệu chứng và dấu hiệu khác, trong đó có thể có những biểu hiện không thể hồi phục, bao gồm run, yếu cơ, lú lẫn, rối loạn phát âm, chóng mặt, múa giật, thất điều, tăng phản xạ, co cứng, mất thăng bằng, giật cơ, co giật, uỡn cong người và hôn mê. Ở những người già ngộ độc sẽ nặng hơn, do vậy cần phải duy trì nồng độ lithium trong huyết thanh thấp hơn một chút. Quá liều lithium có thể do ngẫu nhiên hoặc chủ định hoặc cũng có thể do sao nhãng theo dõi.

Những bệnh nhân uống quá liều lithium hoặc nồng độ trong máu trên 2,5 meq/l thì phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu chức năng của thận bình thường, thuốc lợi tiểu thẩm thấu hoặc dung dịch muối sinh lí sẽ làm tăng thanh thải lithium qua thận. Kiềm hoá nước tiểu cũng có tác dụng tốt bởi lẽ natri bicarbonat cũng như acetazolamid làm giảm tái hấp thụ lithium ở ống lượn gần. Aminophyllin làm tăng hiệu quả lợi tiểu bằng cách tăng tỉ lệ lọc tiểu cầu của lithium. Những thuốc tác động lên ống lượn xa không ảnh hưởng đến tái hấp thụ lithium. Khi nồng độ lithium trong máu trên 2,5 meq/l (xác định bằng mức độ lithium trong dịch não tuỷ) thì cần phải chỉ định thẩm phân máu.

3. Tương tác thuốc

Những bệnh nhân đang điều trị bằng lithium cần dùng thuốc lợi tiểu một cách thận trọng và phải có sự giám sát y tế chặt chẽ. Các thuốc lợi tiểu thiazid gây ra tăng tái hấp thụ lithium ở ống lượn gần, làm tăng nồng độ

lithium trong huyết thanh (xem bảng 8-10) và cần phải điều chỉnh liều lithium phù hợp. Khi bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid, 50 mg/ngày thì liều lithium phải giảm 25 - 40 %. Thuốc lợi tiểu thải kali (spironolacton, amilorid, triamteren) cũng có thể làm tăng nồng độ lithium huyết thanh, do vậy cũng cần phải theo dõi chặt chẽ mức lithium. Các thuốc lợi tiểu quai (furosemid, acid ethacrynic, bumetanid) không làm thay đổi nồng độ lithium huyết thanh. Nếu sử dụng lithium cùng với các thuốc ức chế ACE thì phải giảm 50 -75 % liều của lithium để đạt hiệu quả điều trị.

D. Acid valpronic

Acid valpronic (divalproex) là thuốc chống động kinh, hoạt tính của nó ít nhất cũng có liên quan đến dẫn truyền thần kinh GABA. Nó được xem như ưu tiên số một cho việc lựa chọn điều trị hưng cảm bởi lẽ chỉ số an toàn của nó rộng hơn lithium. Điều này đặc biệt quan trọng với bệnh nhân AIDS hoặc bệnh nhân bị bệnh khác dễ bị mất nước hoặc kém hấp thụ với độ dao động của mức lithium huyết thanh rộng. Acidvalpronic còn có tác dụng tốt đối với rối loạn hoảng loạn và đau đầu migrain. Liều khởi đầu thường là 750 ng/ngày, uống chia làm vài lần, sau được chuẩn độ để đạt mức độ điều trị trong huyết thanh. Sử dụng kết hợp với aspirin, carbamazepin, warfarin hoặc phenytoin đều có thể ảnh hưởng đến nồng độ huyết thanh. Tác dụng phụ chủ yếu là những triệu chứng dạ dày - ruột. Cần phải xét nghiệm chức năng gan và công thức máu toàn phần cũng như các tác dụng phụ đến gây quái thai.

E. Carbamazepin

Carbamazepin là thuốc chống động kinh làm ổn định hoạt tính của màng tế bào. Thuốc ngày càng được ưa dùng trong việc điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực không đáp ứng với lithium (không đáp ứng, tác dụng phụ quá mức hoặc chu kì nhanh). Thuốc thường có tác dụng ở liều 800 - 1600 mg/ngày uống. Nó còn có thể được dùng để điều trị trầm cảm kháng điều trị, cai rượu, ảo giác (kết hợp với thuốc an thần) và ở những bệnh nhân có cơn hoảng loạn hoặc không thể kiểm soát được hành vi. Carbamazepin còn có tác dụng kìm hãm một số pha bùng phát (xem phần các chất kích thích) và được sử dụng để điều trị một số triệu chứng di chứng do lạm dụng chất kích thích trước đây (rối loạn stress sau sang chấn kèm theo những vấn đề về xung động kiểm soát). Tác dụng phụ liên quan đến liều gồm có an thần và thất điều. Liều uống khởi đầu 400 - 600 mg/ngày và tăng dần tới liều điều trị. Có thể gặp nổi ban ở da và giảm nhẹ số lượng bạch cầu. Ít gặp SIADH.

Các thuốc chống viêm không steroid (ngoại trừ aspirin); các thuốc kháng sinh như erythromycin, troleandomycin và isoniazid; các thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem (nhưng không phải nifedipin); fluoxetin, propoxyphen và cimetidin đều làm tăng mức độ của carbamazepin. Carbamazepin dùng kết hợp với lithium cũng cho hiệu quả, nhiên cũng có nghiên cứu cho rằng sự kết hợp như vậy lại gây ra ngộ độc thần kinh có thể hồi phục. Carbamazepin kích thích các enzym vi thể gan, do vậy nó có thể làm giảm nồng độ của Haloperidol và viên thuốc tránh thai. Ngoài ra nó còn làm giảm mức của T4, T4 tự do và T3. Cũng đã có thông báo về các dị dạng thai nhi (như gai đôi cột sống) kèm theo thiếu hụt về tăng trưởng và chậm phát triển tâm thần. Do vậy đối với bệnh nhân dùng carbamazepin phải luôn theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm chức năng gan và công thức máu toàn phần

Bảng 8-10. Tương tác của lithium với các chất khác

Thuốc	Tác dụng
Các thuốc ức chế ACE	Tăng nồng độ lithium
Fluoxetin	Tăng nồng độ lithium
Ibuprofen	Tăng nồng độ lithium
Indometacin	Tăng nồng độ lithium
Methyldopa	Cứng đơ, cấm khẩu, co giật cơ mặt
Thuốc lợi tiểu thẩm thấu (urea, mannitol)	Tăng thải trừ lithium
Phenylbutazon	Tăng nồng độ lithium
Thuốc lợi tiểu thải kali (spironolacton, amilorid, triamteren)	Tăng nồng độ lithium
Nartri bicarbonat	Tăng thải trừ lithium
Succinylcholin	Tăng thời gian tác dụng của Succinylcholin
Theophyllin, aminophyllin	Tăng thải trừ lithium
Các thuốc lợi tiểu thiazid	Tăng nồng độ lithium
Acid valproic	Giảm nồng độ lithium

F. Các thuốc chẹn kênh calci

Các thuốc chẹn kênh calci (ví dụ, verapamil) được dùng trong điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực, khi các thuốc như lithium, carbamazepin hoặc acid valproic không có tác dụng. Người ta đã phát hiện ra điều này sau khi nhận thấy có nhiều thuốc dùng trong tâm thần (ví dụ, lithium, các thuốc chống trầm cảm, các thuốc an thần và carbamazepin) có hoạt tính chẹn kênh calci. Đây cũng là chứng cớ mở đầu cho quan niệm rằng những thuốc này có tác dụng trong điều trị rối loạn vận động khởi phát muộn và các cơn hoảng loạn. Verapamil có thể còn an toàn hơn lithium và carbamazepin trong thời kì thai nghén. Tuy nhiên nó có thể làm giảm khả năng co thắt tử cung và có thể dừng thuốc trước khi sinh.

G. Các thuốc chống co giật mới

Có thể bổ sung thêm hai nhóm thuốc mới vào nhóm thuốc chống co giật. Cả hai loại này đều được chỉ định đầu tiên cho điều trị kết hợp cơn co giật cục bộ. Chúng cũng có tác dụng nhất định đối với rối loạn cảm xúc kháng điều trị. Lamotrigin được xem như là một thuốc ức chế các kênh natri thần kinh và giải phóng các amino acid, glutamat và aspartat gây kích thích. Có những nghiên cứu cho rằng nó có hiệu quả đối với trầm cảm và rối loạn lưỡng cực, bao gồm cả dạng thay đổi chu kì nhanh, cả khi dùng kết hợp cũng như khi dùng đơn lẻ. Chuyển hoá của thuốc bị ức chế khi dùng cùng với acid valproic, gấp đôi thời gian tác dụng và tăng lên bởi các thuốc làm tăng men gan như carbamazepin. Tác dụng phụ mức độ nhẹ thường gặp gồm có đau đầu, chóng mặt buồn nôn và nhìn đôi. Khoảng 10% số bệnh nhân dùng Lamotrigin có thể xuất hiện ban và khi đó phải dừng thuốc vì lamotrigin có liên quan đến hội chứng Stevens - Johnson (tỉ lệ 1/1000) và hiếm hơn là hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc. Liều khởi đầu từ 25 - 50 mg/ngày và tăng chuẩn độ từ từ để hạn chế nguy cơ xuất hiện ban. Gabapentin là một thuốc chống co giật có cấu trúc liên quan với acid gama-aminobutiric (GABA), không tương tác với GABA hoặc thực thể GABA. Cơ chế tác động của nó đến nay vẫn chưa rõ ràng. Cũng có những nghiên cứu cho rằng vai trò của nó là sự kết hợp trong điều trị bệnh lưỡng cực kháng điều trị mặc dù có thông báo về sự liên quan đến đảo pha nhanh và hưng cảm nhẹ. Có thể đạt được liều hiệu quả (900 - 1800 mg/ngày chia làm ba liều nhỏ) sau vài ngày. Gabapentin được bài tiết qua thận, ít gắn protein và mức độ tương tác thuốc hẹp. Tác dụng phụ thường gặp nhất gồm có mệt mỏi, buồn ngủ và chóng mặt.

Tiên lượng

Trầm cảm phản ứng thường hạn chế thời gian và tiên lượng tốt với điều trị nếu như các yếu tố bệnh lí thích ứng cũng không đan xen vào. Các rối loạn cảm xúc đơn cực thường đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc thử đầy đủ.

Hưng cảm và rối loạn lưỡng cực cũng có tiên lượng tốt nếu được điều trị phù hợp.

CÁC RỐI LOẠN GIẤC NGỦ

Giấc ngủ bao gồm hai trạng thái riêng biệt được thể hiện rõ nét trên điện não đồ: ngủ cử động mắt nhanh (rapid eye morement - REM), còn gọi là giấc ngủ mơ, ngủ nghịch thường, ngủ trạng thái D và ngủ không cử động mắt nhanh (non-REM), còn được gọi là ngủ giai đoạn S và chia thành các giai đoạn 1,2,3,4 và thể hiện rõ nét trên điện não đồ. Giai đoạn 3 và 4 là giấc ngủ "delta". Mơ xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn ngủ REM, ít khi xuất hiện ở giấc ngủ NREM.

Giấc ngủ là một hiện tượng mang tính chu kì. Có khoảng 4 hoặc 5 giấc ngủ REM trong một đêm, chiếm khoảng 1/4 giấc ngủ (1,5 - 2 giờ) Giai đoạn REM thứ nhất xuất hiện khoảng 80 - 120 phút sau khi bắt đầu ngủ và nó kéo dài chừng 10 phút. Những giai đoạn REM sau kéo dài hơn (15 - 40 phút) và chủ yếu xuất hiện ở những giờ cuối trước khi thức dậy. Hầu hết ngủ giai đoạn 4 (sâu nhất) là ở trong vài giờ đầu của thời gian ngủ.

Những thay đổi theo tuổi trong giấc ngủ bình thường gồm tỉ lệ không thay đổi giữa giấc ngủ REM và giảm đáng kể giai đoạn 3 và giai đoạn 4 của giấc ngủ cùng với việc gia tăng các giai đoạn thức giấc trong đêm. Sự thay đổi thông thường như vậy, đi ngủ sớm, ngủ ngày là những nguyên nhân chủ yếu dẫn đến phàn nàn ngày càng tăng ở những người già về hiện tượng mất ngủ. Những kiểu giấc ngủ khác nhau có thể còn do hoàn cảnh (ví dụ, sự thay đổi múi giờ sau một chuyến bay) hoặc do kiểu người (ví dụ, kiểu "chim cú" quen đi ngủ muộn và dậy muộn. Điều này có thể do sự khác nhau về "nhịp sinh học". Mất ngủ sẽ ảnh hưởng không tốt đến khả năng sáng tạo và phản ứng nhanh với tình huống mới lạ. Ít có những người lại không thích ứng được với chu kì ngủ - thức trong 24 giờ (rối loạn mất đồng bộ giấc ngủ), chu kì này có thể được tái đồng bộ khi thay đổi chế độ ánh sáng.

Có ba loại rối loạn giấc ngủ chính được bàn luận dưới đây.

1. MẤT NGỦ

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Người bệnh có thể phàn nàn về việc khó vào giấc ngủ hoặc khó khăn trong việc duy trì giấc ngủ, có những khoảng thức giấc trong đêm hoặc thức dậy sớm hoặc kết hợp những hiện tượng đó. Những giai đoạn mất ngủ thoáng qua thường không có ý nghĩa đáng kể. Stress , cà phê, cơ thể bất ổn, ngủ ngày và đi ngủ sớm đều là các yếu tố thường gặp.

Rối loạn tâm thần thường có liên quan đến mất ngủ trường diễn. **Trầm cảm** thường kéo theo giấc ngủ đứt đoạn, giảm thời lượng giấc ngủ, giấc ngủ REM xuất hiện sớm, giấc ngủ REM chuyển sang nửa đầu của đêm, mất giấc ngủ sóng chậm - tất cả đều là những dấu hiệu không đặc trưng. Trong các **rối loạn hưng cảm,** mất ngủ là đặc điểm cơ bản nhất và là dấu hiệu sớm quan trọng của hưng cảm sắp xẩy ra ở những trường hợp rối loạn lưỡng cực. Thời gian ngủ giảm kèm theo rút ngắn thời gian tiềm tàng của giấc ngủ REM và tăng hoạt động của REM. Các cơn hoảng loạn liên quan đến giấc ngủ thường xuất hiện vào thời điểm chuyển từ giai đoạn 2 sang giai đoạn 3 ở một số bệnh nhân kèm theo kéo dài thời kì tiềm tàng của giấc ngủ REM trong kiểu ngủ đi trước cơn.

Nghiện rượu có thể gây ra rối loạn giấc ngủ thứ phát của rối loạn giấc ngủ. Có xu hướng dùng rượu như là phương tiện đi vào giấc ngủ nhưng người ta không hiểu rằng chính nó lại làm phá vỡ chu kì giấc ngủ bình thường. Uống rượu nhiều, cấp tính làm giảm thời gian tiềm tàng của giấc ngủ, kèm theo giảm giấc ngủ REM ở nửa đầu của đêm. Nửa đêm về sáng, giấc ngủ REM lại tăng cùng với việc gia tăng thời lượng giấc ngủ sóng chậm (giai đoạn 3 và 4). Một hiện tượng thường gặp nữa là những giấc mơ sống động làm cho chủ thể tỉnh giấc. Lạm dụng rượu mạn tính làm tăng giai đoạn hai và giảm giấc ngủ REM(hầu hết các thuốc đều trì hoãn hoặc phong toả giấc ngủ REM), kèm theo các triệu chứng dai dẳng nhiều tháng sau khi chủ thể đã thôi uống. Cai rượu cấp hoặc các thuốc an thần khác làm chậm vào giấc ngủ và REM lùi lại cùng với hiện tượng thức giấc trong đêm.

Nghiện thuốc lá nặng (hút mỗi ngày hơn một bao) cũng gây ra khó ngủ. Hiện tượng này còn tồi tệ hơn nếu chủ thể uống cà phê. Dùng quá mức cà phê, cocain và các chất kích thích khác trước khi đi ngủ sẽ làm giảm thời lượng tổng thể của giấc ngủ - chủ yếu là NREM - kèm theo tăng thời gian tiềm tàng giấc ngủ.

Thuốc ngủ gây an thần đặc biệt là nhóm benzodiazepin là những thuốc thường được chỉ định để cải thiện giấc ngủ có xu hướng làm tăng thời lượng tổng thể của giấc ngủ, giảm thời gian tiềm tàng, giảm thời gian thức giấc trong đêm kèm theo những tác động thay đổi lên giấc ngủ NREM. Dừng thuốc gây ra những tác dụng ngược lại và điều này thúc đẩy việc tiếp tục dùng thuốc để ngăn ngừa các triệu chứng cai. Thuốc chống trầm cảm làm giảm giấc ngủ REM (kèm theo tái xuất hiện rõ nét trạng thái cai dưới dạng ác mộng) và có những ảnh hưởng khác nhau đến giấc ngủ NREM. Sự ảnh hưởng đến giấc ngủ REM có liên quan đến những thông báo rằng sự giảm sút giấc ngủ REM ở một số trường hợp trầm cảm lại tạo ra sự cải thiện nhất định.

Mất ngủ trường diễn còn liên quan đến nhiều tình trạng khác nhau, ví dụ như sảng, đau, các hội chứng rối loạn ức chế hô hấp, tăng urê máu, hen và nhược giáp. Dùng thuốc giảm đau và điều trị bệnh hợp lí sẽ làm giảm các triệu chứng cũng như là nhu cầu dùng thuốc an thần.

Điều trị

Nhìn chung có hai nhóm lớn các liệu pháp điều trị mất ngủ và chúng có thể kết hợp với nhau:tâm lí (nhận thức - hành vi) và dược lí. Trong những trường hợp rối loạn stress cấp tính, ví dụ như phản ứng đau khổ tuyệt vọng thì các biện pháp dược lí là phù hợp hơn. Tuy nhiên với mất ngủ tiên phát thì các nỗ lực ban đầu là cần dựa vào tâm lí. Điều này đặc biệt đúng với người nhiều tuổi để tránh những phản ứng xấu của thuốc. Đối với người nhiều tuổi cần phải lưu ý đến những phàn nàn mất ngủ vì theo tuổi tác giấc ngủ trở nên nông hơn và dễ bị đứt đoạn hơn. Những rối loạn nội khoa trở nên phổ biến hơn theo tuổi, có thể cũng gây mất ngủ.

A.Tâm lí

Những biện pháp tâm lí phải bao gồm giáo dục người bệnh chú ý vệ sinh giấc ngủ tốt: (1) Chỉ đi ngủ khi buồn ngủ.(2) Chỉ sử dụng buồng ngủ và giường ngủ cho ngủ và sinh hoạt tình dục.(3) Nếu sau 20 phút vẫn chưa buồn ngủ thì phải dậy và trở lại phòng ngủ khi buồn ngủ.(4) Hàng sáng phải thức dậy vào một giờ nhất định, không phụ thuộc vào thời lượng đã ngủ đêm trước. (5) Không dùng cà phê và thuốc lá, ít nhất là buổi tối, nếu như không bỏ được hoàn toàn. (6) Thiết lập chế độ luyện tập thể dục thể thao hàng ngày. (7) Không dùng rượu vì nó có thể phá vỡ giấc ngủ.(8) Sử dụng hạn chế

đồ uống buổi tối.(9) Học và thực hành các kĩ thuật thư giãn. Người thầy thuốc cần phải thảo luận với bệnh nhân nếu như họ có quan niệm sai lầm hoặc lệch lạc về giấc ngủ.

B. Thuốc

Khi những biện pháp trên không có hiệu quả thì có thể cần dùng thuốc. Các biện pháp dược lí hiện nay thường dựa vào sự an toàn của thuốc ngủ mà những thuốc này thì ít khi bị quá liều. Lorazepam (0.5 mg/đêm), temazepam (7.5 - 15 mg/đêm) và zolpidem (2.5 - 5 mg/đêm) thường có hiệu quả đối với người nhiều tuổi và có thể được chỉ định những liều lơn hơn (gấp đôi liều dùng cho người nhiều tuổi) cho những người còn trẻ. Cần phải đặc biệt chú ý đến những thuốc có tác dụng ngắn như triazolam, hoặc zolpidem bởi chúng có thể dẫn đến các pha mất nhớ nếu như dùng thường xuyên. Các thuốc tác dụng kéo dài như flurazepam (thời gian bán phân huỷ trên 48 giờ) có thể tích luỹ ở người nhiều tuổi và dẫn đến nhận thức chậm chạp, thất điều, ngã và buồn ngủ. Nhìn chung chỉ nên dùng thuốc trong một dợt ngắn, khoảng 1 - 2 tuần. Những thuốc trên có thể thay thế cho barbiturat với góc độ là thuốc ngủ bởi độ an toàn cao hơn khi quá liều và tác dụng phụ trên men gan thấp hơn. Các thuốc kháng histamin như diphenhydramin (25 mg/đêm) hoặc hydroxyzin (25 mg/dêm) cũng có thể có tác dụng đối với giấc ngủ vạ không gây lệ thuộc thuốc. Tuy nhiên tác dụng kháng tiết Cholin của chúng có thể gây ra lú lẫn hoặc các triệu chứng tiết niệu ở người nhiều tuổi. Trazodon là thuốc chống trầm cảm không điển hình, không gây thói quen dùng thuốc có hiệu quả đối với mất ngủ khi dùng ở liều thấp hơn liều chống trầm cảm (25 - 150 mg lúc đi ngủ). Chứng cương đau dương vật là một tác dụng phụ ít khi gặp và cũng không cần phải điều trị khẩn cấp.

Triazolam cũng được ưa dùng như thuốc ngủ bởi khoảng tác dụng rất ngắn của thuốc. Tuy nhiên do có thể gây trạng thái phụ thuộc thuốc, các phản ứng loạn thần tạm thời quên về sau và lo âu hồi ứng nên trizolam đang dần vắng bóng trên thị trường một số nước Châu Âu. Nếu phải dùng, chỉ nên chỉ định sử dụng trong một thời gian ngắn.

2.NGỦ NHIỀU

(Các rối loạn ngủ quá mức)

Ngủ nhiều là vấn đề nghiêm trọng hơn mất ngủ.

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

A. Ngừng thở khi ngủ

Đặc điểm điển hình của rối loạn này là ngừng thở ít nhất 30 lần (mỗi lần khoảng 10 giây) trong đêm. Có hai dạng chính:tắc nghẽn và trung ương. Dạng tắc nghẽn được đưa ra trong chương 8, tập I. Ngừng thở khi ngủ trung ương là do bị mất cơ chế kích thích hô hấp trong khi ngủ. Nam giới trung niên béo hoặc nhiều tuổi hơn bị tăng huyết áp cao và suy tim sung huyết là những người dễ bị mắc chứng bệnh này. Cả hai dạng này đều có thể xuất hiện đồng thời. Các triệu chứng bao gồm ngáy, ngủ không yên, ngủ ngày quá nhiều. Những hiện tượng này có thể kèm theo đau đầu, giảm trí nhớ và trầm cảm. Loạn nhịp tim (nhất là nhịp tim chậm) và những bất thường về khí máu xuất hiện trong từng pha ngủ. Bệnh nhân có xu hướng kém thích ứng và tiền sử đã có những vấn đề trong công việc. Đánh giá để chẩn đoán xác định có thể gồm kiểm tra tuyến giáp, kiểm tra tai - mũi - họng; sử dụng phương tiện ghi giấc ngủ đa kênh trong bệnh viện để ghi giấc ngủ và nhịp tim, hoạt động hô hấp và các xét nghiệm về độ bão hoà oxy. Uống rượu mức độ vừa trước khi đi ngủ ở người khỏe mạnh cũng gây ra các pha ngừng thở khi ngủ (10 - 12 lần trong đêm).

B. Cơn ngủ kịch phát

Cơn ngủ kịch phát bao gồm bộ tứ các triệu chứng (1) cơn buồn ngủ đột ngột, ngắn (khoảng 15 phút) có thể đột ngột xuất hiện trong bất kì hoạt động nào; (2) trạng thái giữ nguyên thế - đột ngột mất trương lực cơ ở các nhóm cơ nhỏ, chuyên biệt hoặc yếu cơ lan toả. Triệu chứng này có thể làm cho bệnh nhân ngã ra sàn, không có khả năng di chuyển, thường liên quan đến các phản ứng cảm xúc và thỉnh thoảng xuất hiện lú lẫn cùng với cơn động kinh; (3) liệt khi ngủ - nhão các cơ trong khi vẫn hoàn toàn tỉnh táo lúc chuyển từ ngủ sang thức và (4) ảo giác lúc ngủ. Có thể là ảo thị hoặc ảo thanh, có thể xuất hiện trước lúc ngủ hoặc trong cơn buồn ngủ. Đặc điểm điển hình của các cơn là chuyển đột ngột sang giấc ngủ REM - đây là tiêu chuẩn cần thiết để chẩn đoán. Rối loạn thường bắt đầu ở người trưởng thành khi còn trẻ, cả hai giới đều có tỉ lệ mắc như nhau, ở vào tuổi 30 giảm tính nghiêm trọng.

Điển hình của rối loạn hành vi giấc ngủ REM là mất kiểm soát vận động. Những giấc mơ bạo lực trong giấc ngủ REM có thể liên quan đến cơn ngủ kịch phát.

C. Hội chứng Kleine - Levin

Đây là hội chứng xuất hiện chủ yếu ở nam giới còn trẻ, được đặc trưng bằng những cơn ngủ nhiều, kéo dài tới hai ngày, ba hoặc bốn lần trong năm, kèm theo nói nhiều, tăng hoạt động tình dục, kích thích và lú lẫn khi tỉnh. Hội chứng này thường liên quan đến những hậu quả về thần kinh trước đó. Thường giảm sau tuổi 40.

D. Giật cơ khi ngủ

Những cử động ở chân mang tính chu kì xuất hiện trong lúc ngủ kèm theo tăng ngủ ngày, lo âu, trầm cảm và giảm nhận thức.

Điều trị. Điều trị ngừng thở khi ngủ có thể gồm các biện pháp như: giảm cân và điều hoà không khí qua mũi họng dưới áp lực liên tục trong thời gian ngủ. Điều trị ngoại khoa được bàn đến trong chương 8, tập I. Kích thích cơ hoành cũng là một giải pháp hữu hiệu đối với ngừng thở khi ngủ trung ương. Dùng Protriptylin cũng cải thiện được chứng buồn ngủ ban ngày và cung cấp oxy khi ngủ. Tuy nhiên nó lại không làm thay đổi nhiều các pha ngừng thở. Acetazolamid cũng có những hứa hẹn nhất định, có thể bằng cách tạo ra nhiễm acid chuyển hoá và làm tăng đáp ứng hơn thông CO_2 máu.

Có thể xử trí cơn buồn ngủ kịch phát bằng dùng hàng ngày các thuốc kích thích, ví dụ như dextroamphetamin sulfat 10 mg vào buổi sáng và có thể tăng liều nếu cần thiết. Imipramin, 75 - 100 mg/ngày có tác dụng điều trị chứng giữ nguyên dáng, nhưng không có tác dụng với cơn ngủ kịch phát. Đối với chứng giật cơ khi ngủ và rối loạn hành vi trong giấc ngủ REM thì có thể dùng clonazepam. Hiện tại chưa có phương thức hữu hiệu đối với hội chứng Kleine - Levin.

3. LOẠN NGỦ

(Hành vi bất thường trong khi ngủ)

Những rối loạn này chủ yếu gặp ở trẻ em hơn là ở người lớn

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

A. Cơn khiếp sợ khi ngủ

Cơn khiếp sợ khi ngủ là những kích thích đột ngột, kinh hoàng trong khi ngủ, thường gặp ở những cậu bé và cũng có thể ở người lớn. Nó hoàn toàn

khác với cơn hoảng loạn khi ngủ. Các hiệu chứng gồm có sợ hãi, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, lú lẫn trong vòng vài phút và kèm theo mất nhớ chuyện này.

B. Ác mộng

Ác mộng xuất hiện trong giấc ngủ REM; cơn khiếp sợ xuất hiện ở giai đoạn 3 và 4.

C. Miên hành

Miên hành (đi trong giấc ngủ) bao gồm: đi lại hoặc có các hành vi phức tạp khi đang ngủ, kèm theo mất nhớ sự kiện này. Triệu chứng này thường chỉ gặp ở trẻ em 6 - 12 tuổi, các pha xẩy ra ở giai đoạn 3 hoặc giai đoạn 4, trong phần ba đầu của giấc ngủ đêm và trong giấc ngủ REM vào những giờ cuối. Miên hành ở người nhiều tuổi có thể là dấu hiệu sa sút tâm thần. Các phản ứng đặc ứng với thuốc (ví dụ, cần sa, rượu) và các bệnh nôi khoa (ví dụ, cơn động kinh cục bộ phức tạp) cũng có thể gây ra hiện tượng miên hành ở người lớn.

D. Đái dầm

Đái dầm là hiện tượng tiểu tiện không chủ ý khi ngủ ở những người thường có sự kiểm soát ý chí. Cũng giống như các hiện tượng loạn ngủ khác, đái dầm thường gặp ở trẻ em, thường vào khoảng 3 - 4 giờ sau khi ngủ song không giới hạn ở một pha ngủ đặc hiệu nào. Thường thấy lú lẫn và mất nhớ sự kiện này.

Điều trị

Có thể sử dụng nhóm benzodiazepin (ví dụ, diazepam, 5 -20 mg lúc đi ngủ) để điều trị cơn khiếp sợ khi ngủ bởi thuốc có tác dụng ức chế giai đoạn 3 và giai đoạn 4 của giấc ngủ. Miên hành cũng đáp ứng với cách điều trị này cũng với lý do như vậy. Tuy nhiên không nên bỏ qua các biện pháp an toàn đơn giản. Có thể dùng Imipramin, 50 - 100 mg lúc đi ngủ để điều trị đái dầm; tuy nhiên Desmopressin (chế phẩm hormon chống lợi tiểu) dạng khí dung đường mũi đang được ưa dùng hơn. Liệu pháp hành vi (ví dụ, chuông reo khi nệm bị ướt) cũng có thể hiệu quả.

CÁC RỐI LOẠN TẤN CÔNG

Những hành động có cân nhắc, tính toán nhằm gây tổn hại về cơ thể hoặc vật chất cho người khác. Sự kích động và quậy phá là các triệu chứng hơn là bệnh và hầu hết chúng không liên quan gì với các trạng thái bệnh lí. Các thầy thuốc lâm sàng cũng không đủ khả năng để dự báo chính xác hành vi nguy hiểm. Tuỳ theo đặc điểm dân cư, người chuẩn bị kích động thường là nam giới, tuổi dưới 25 thường từ tầng lớp kinh tế xã hội thấp, sống ở trung tâm thành phố. Các rối loạn này thường liên quan đến trầm cảm, tâm thần phân liệt, rối loạn nhân cách, hưng cảm, Paranoia, rối loạn chức năng thuỳ thái dương hoặc các trạng thái loạn thần thương tổn.

Việc sử dụng steroid đồng hoá ở một số vận động viên điền kinh cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện các hành vi quậy phá sau này.

Ở Mỹ, một tỉ lệ đáng kể các trường hợp tử vong do quậy phá là có liên quan đến rượu. Với một lượng rượu nhỏ cũng có thể gây ra trạng thái ngộ độc bệnh lí giống như trạng thái rối loạn tâm thần thực tổn cấp tính. Các amphetamin, cocain mạnh và các chất kích thích khác cũng thường gây ra những hành vi quậy phá. Phencyclidin cũng là một loại thuốc thường gây ra những hành vi gây rối, đôi khi mang tính chất kì dị và một phần là do hạ thấp ngưỡng cảm giác đau. Rối loạn xung động thường có đặc điểm lạm dụng cơ thể, chủ yếu là của chồng (hoặc vợ) hay con cái; ngộ độc bệnh lí; sinh hoạt tình dục cưỡng bức và lái xe bạt mạng.

Những hành vi đánh đập, hành hạ trong gia đình nhiều hơn rất nhiều so với người ta nghĩ trước đây. Nhận biết được vấn đề này một phần là do sự nâng cao ý thức về quyền của phụ nữ và một phần là những người phụ nữ cũng hiểu rằng họ không được phép chấp nhận bị lạm dụng. Khoảng 20-50% các vụ giết người ở Mỹ là xẩy ra trong các gia đình. Cảnh sát được gọi đến để giải quyết xung đột gia đình còn nhiều hơn tất cả các vụ hình sự khác cộng lại. Trẻ em sống trong những gia đình như vậy thường cũng trở thành nạn nhân của sự lạm dụng.

Đặc điểm chung của những người bị nghi ngờ có lạm dụng thể xác hoặc tình dục kéo dài thường là hung hãn, cô độc thù hằn, thụ động trong các mối quan hệ, cảm giác bị là "vật tế thần", không tin vào sự chân thật, phân li về cảm xúc. Họ có xu hướng thể hiện sự đau khổ tâm lí kèm theo các triệu chứng cơ thể, thường là cảm giác đau. Họ cũng có thể có các triệu chứng liên quan đến stress sau sang chấn như đã đưa ra ở trên. Bác sĩ cần phải nghi ngờ tất cả những tổn thương không được giải thích đầy đủ, đặc biệt những tai hoạ đó lại tái xuất hiện.

Điều trị

A. Tâm lí

Việc xử trí bất kì một cá nhân gây rối nào cũng bao gồm cả cách thức tâm lí phù hợp. Đi lại, nói năng chậm rãi, tự tin và đánh giá đúng tình huống. Cố gắng tạo dựng hệ thống làm giảm thiểu những hành vi gây rối, hạn chế những cá nhân hoặc những thứ đe doạ đến người gây rối. Không đe doạ hoặc lạm dụng và cũng không làm nhục cá nhân trước đám đông. Không được phép có vũ khí trong khu vực. Có thể đối thoại với người gây rối và việc này sẽ góp phần làm dịu vấn đề. Thức ăn và đồ uống cũng làm cho tình hình đỡ căng thẳng (ví dụ, thuốc lá cho người nghiện thuốc). Chân thành là điều hết sức quan trọng. Không hứa bừa giúp đỡ, hỗ trợ tính tự trọng của người bệnh và tiếp tục động viên người bệnh cho đến khi tình huống được kiểm soát. Dạng người này sẽ thực hiện tốt hơn nếu có sự kiểm soát chặt chẽ từ bên ngoài thay thế cho sự thiếu kiểm soát bên trong trong một thời gian dài. Giám sát án treo chặt chẽ, thực thi luật nghiêm chỉnh cũng là những trợ giúp rất tốt. Một điểm nữa cũng hết sức chú ý là giúp đỡ cá nhân tránh xa các thuốc (ví dụ, hội những người không uống rượu). Nạn nhân lạm dụng thuốc phải được điều trị như bất kì bệnh nhân bị chấn thương nào và cũng không phải là hiếm trường hợp có các rối loạn stress sau sang chấn.

B. Dược học

Cần phải dùng đến thuốc khi các phương pháp tâm lí không có hiệu quả. Điều này đặc biệt đúng với những bệnh nhân loạn thần hoặc kích động. Thuốc lựa chọn trong giải quyết trạng thái loạn thần tấn công là Haloperidol, 5 - 10 mg tiêm bắp, mỗi giờ một lần cho đến khi các triệu chứng dịu đi. Các thuốc an dịu benzodiazepin (ví dụ, diazepam, 5 mg uống hoặc tiêm bắp cứ vài giờ một lần) cũng có thể được dùng cho kích động vừa hoặc nhẹ. Tuy nhiên đối với bệnh nhân loạn thần và phá phách nghiêm trọng thì nên dùng thuốc an thần là chủ yếu. Đối với những trạng thái hung tính dai dẳng nhất là trong chậm phát triển hoặc tổn thương não (trừ các tình trạng thực thể và các thuốc như các thuốc kháng Cholinergic với lượng đủ gây lú lẫn) thì nên dùng Propranolol, 40 - 240 mg/ngày, đường uống hoặc Pindolol, 5 mg/ 2 lần ngày uống (Pindolol ít gây ra chậm nhịp tim và hạ huyết áp). Carbamazepin và acid valproic cũng có hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn hung dữ và bùng nổ, nhất là khi có liên quan đến tổn thương não đã rõ

hoặc nghi ngờ. lithium và SSRI cũng có tác dụng đối với một số trạng thái bùng nổ; còn đối với trạng thái hung dữ nhất là ở người bệnh chậm phát triển tâm thần có thể uống Buspiron (10 - 45 mg/ngày).

C. Các phương pháp vật lí

Cần dùng đến các biện pháp vật lí nếu như các liệu pháp thuốc và tâm lí tỏ ra không hiệu quả. Phải có đủ người (khoảng 5 đến 6 người) khỏe mạnh, nhanh nhẹn để có thể đảm bảo kiểm soát được tình hình bởi bệnh nhân không đủ khả năng làm chủ bản thân. Cách này thường ngăn ngừa nhu cầu kiềm chế vật lí thực sự. Nếu không đủ người thì có thể chỉ cần hai người sử dụng đệm giường cá nhân để có thể dồn bệnh nhân vào góc phòng, tránh gây thương tổn cho mọi người và bệnh nhân. Chỉ sử dụng phòng cách li khi cần thiết (cũng có thể sử dụng phòng cách li ngoại trú) và bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên. Việc thiết kế phòng cách li và hành lang rất quan trọng. Hành lang chật chội, không gian hẹp và đông đúc càng làm tăng thêm tiềm năng gây rối ở bệnh nhân lo âu.

D. Các biện pháp khác

Việc chữa trị các nạn nhân (ví dụ, phụ nữ bị hành hạ), là rất khó. Vấn đề càng phức tạp thêm khi họ miễn cưỡng phải thoát ra khỏi hoàn cảnh. Với nhiều nguyên nhân khác nhau nhưng thường nhất vẫn là sợ bị hành hạ nhiều hơn nếu họ rời nhà. Họ hy vọng rằng tình hình sẽ dịu đi (mặc dù ngày càng xấu đi); và khía cạnh tài chính của vấn đề, ít khi nào người phụ nữ lại được lợi. Lo lắng cho con cái nên cuối cùng người phụ nữ cũng phải tìm đến sự giúp đỡ. Bước đầu tiên để đưa người phụ nữ vào tình huống điều trị là tạo dựng sự ủng hộ, động viên của người khác cũng đã từng trong hoàn cảnh tương tự. Hội những người không uống rượu cũng là một trong những dạng hoạt động phù hợp nếu như có yếu tố rượu. Nhóm có thể động viên nạn nhân trong khi người phụ nữ có thêm sức mạnh để xem xét sự lựa chọn mà không bị sự sợ hãi bao trùm. Hiện nay ở nhiều thành phố đã có các trung tâm tư vấn để tư vấn các vấn đề khẩn cấp mang tính tức thời. Phải khai thác các lĩnh vực khác nhau, chú ý đến những vấn đề y tế hoặc tâm thần và duy trì sự quan tâm, thông cảm. Ở một số bang đã yêu cầu thầy thuốc phải trình báo với các nhà chức trách cảnh sát về những chấn thương do lạm dụng, hành hạ.

CÁC RỐI LOẠN DO DÙNG THUỐC

(Phụ thuộc thuốc, lạm dụng thuốc)

Thuật ngữ "phụ thuộc thuốc" được dùng với nghĩa khá rộng, ở đây bao gồm cả nghiện và thói quen. Nó bao gồm ba thành tố của việc sử dụng thuốc cưỡng chế như là nghiện thuốc, gồm (1) phụ thuộc **tâm lí** hoặc thèm và những hành vi tìm kiếm thuốc; (2) phụ thuộc **sinh lí**, có các triệu chứng cai khi ngừng thuốc và (3) **độ dung nạp**, có nghĩa là có nhu cầu tăng liều để đạt được hiệu quả sảng khoái. Sự phụ thuộc thuốc còn tuỳ vào khối lượng thuốc và thời gian sử dụng thuốc. Lượng thuốc cần để tạo ra sự phụ thuộc cũng rất khác nhau, tuỳ theo loại thuốc và bản chất đặc trưng của người sử dụng. Tần suất sử dụng thường là hàng ngày, khoảng thời gian chịu đựng được có thể lớn hơn 2 - 3 tuần. Thường là dùng nhiều loại ma tuý. Có một tỉ lệ lớn những người nghiện ma tuý đã từng điều trị cai nghiện (ví dụ, để tránh rắc rối về pháp luật hoặc có cơ hội tìm được nhiều thuốc hơn.

Đã có nhiều bằng chứng cho thấy ở nhiều người đã (hoặc đang) dùng ma tuý có hội chứng suy giảm. Người ta cho rằng ma tuý gây tổn thương các vị trí của thụ thể dẫn truyền thần kinh và hậu quả là sự mất cân bằng gây ra các triệu chứng giống với người bệnh tâm thần. "Khơi dậy" kích thích não lặp lại khiến cho người bệnh nhạy cảm hơn với hoạt hoá cục bộ ở não với một kích thích tối thiểu. Các thuốc kích thích và thuốc trầm cảm có thể tạo ra sự **"khơi dậy"** dẫn đến những tác động tự phát tương đối mà không phụ thuộc vào kích thích ban đầu. Những tác động này có thể được biểu hiện bằng sự thay đổi khí sắc, hoảng loạn, loạn thần và đôi khi còn có cơn co giật rõ nét. Sự mất cân bằng cũng gây ra tính kém hiệu suất của cá nhân: thường phải thay đổi nghề nghiệp, có những vấn đề về hôn nhân và nhìn chung là hành vi thất thường. Những người có rối loạn stress sau sang chấn thường tự điều trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau. Người sử dụng nhiều loại ma tuý khác nhau, kéo dài thường có hình ảnh teo não trên CT scan. Điều này có thể liên quan với những triệu chứng kể trên. Việc phát hiện sớm là rất quan trọng, chủ yếu là xác lập chương trình điều trị tập trung vào giải quyết các triệu chứng.

Thầy thuốc phải đối mặt với ba vấn đề của lạm dụng thuốc (chất): (1) chỉ định các thuốc như làm dịu, thuốc kích thích hoặc thuốc ngủ có thể gây phụ thuộc thuốc; (2) điều trị những cá nhân gần như là đã nghiện, thường nhất

là nghiện rượu và (3) phát hiện những thuốc bất hợp pháp đã dùng ở bệnh nhân có các triệu chứng loạn thần. Việc sử dụng phân tích nước tiểu để phát hiện thuốc khác nhau rõ rệt với các thuốc khác nhau và dưới các hoàn cảnh khác nhau. Các loại thuốc tan trong nước (ví dụ như rượu, chất kích thích, các opioid) được thải trừ ngay trong ngày hoặc hơn một chút. Các loại ưa mỡ (ví dụ nhóm barbiturat, tetrahydrocannabinol) chỉ xuất hiện trong nước tiểu sau một khoảng thời gian dài, đa phần là vài ngày, với người nghiện cần sa kéo dài thì phải sau 1 - 2 tháng. Việc xác định các thuốc làm dịu cũng rất khó tuỳ thuộc vào lượng thuốc và khoảng thời gian sử dụng. Dương tính giả cũng là một vấn đề có liên quan đến những thuốc được phép sử dụng (ví dụ, phenytoin nhầm với barbiturat; phenylpropanolamin nhầm với amphetamin; chloropromazin nhầm với opioid) và một số thực phẩm (ví dụ, hạt cây thuốc phiện nhầm với opioid, chè từ lá cây coca nhầm với cocain). Các thao tác cũng có thể làm thay đổi tính pháp lí của xét nghiệm. Pha loãng, in vivo hoặc in vitro, cũng có thể được xác định bằng cách kiểm tra tỉ trọng nước tiểu. Việc cho thêm amoniac, giấm hoặc muối cũng có thể vô hiệu hoá xét nghiệm, tuy nhiên xác định mùi vị và độ pH là một việc đơn giản. Phân tích mẫu tóc có thể xác định được việc dùng ma tuý trong thời gian dài. Độ nhạy và độ tin cậy của các test này được xem là rất tốt và có thể bổ sung cho xét nghiệm phân tích nước tiểu.

PHỤ THUỘC VÀ LẠM DỤNG RƯỢU (Nghiện rượu)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Các tiêu chuẩn chính

- Sự phụ thuộc sinh lí thể hiện qua việc xuất hiện các triệu chứng cai khi không được uống
- Dung nạp đối với các tác động của rượu
- Có bằng chứng về bệnh liên quan đến rượu, như bệnh gan do rượu, thoái hoá tiểu não.
- Tiếp tục uống mặc dù có chống chỉ định mạnh mẽ cả về y tế và xã hội, ảnh hưởng nghiêm trọng đến cuộc sống
- Giảm hoạt động xã hội và nghề nghiệp
- Trầm cảm
- Có rối loạn ý thức tạm thời

Các dấu hiệu khác

- Có các đặc điểm điển hình của uống rượu: hơi thở mùi rượu, mặt đỏ, bộ mặt nghiện rượu, sung huyết củng mạc, run, bầm máu,bệnh thần kinh ngoại vi
- Uống rượu lén lút
- Nghỉ việc không có lí do
- Thường xẩy ra các sự cố, ngã, các tổn thương liên quan đến dây thần kinh phế vị ở người hút thuốc lá hay bị cháy tay hoặc ngực.
- Xét nghiệm cận lâm sàng (tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, thể tích huyết cấu tố trung bình, acid uric huyết thanh và nhóm triglycerid).

Nhận định chung

Nghiện rượu là một hội chứng có hai pha: vấn đề ăn uống và phụ thuộc rượu. Vấn đề uống là việc sử dụng rượu lặp đi lặp lại, thường nhằm làm dịu lo âu hoặc giải quyết những vấn đề về tình cảm khác. Phụ thuộc rượu là một sự phụ thuộc thực sự, giống như sau khi dùng lặp lại các thuốc ngủ làm dịu khác. Tỉ lệ nghiện rượu rất cao ở những người vô gia cư. Người nghiện rượu và ma tuý cỗ tỉ lệ rối loạn tâm thần rất cao. Tỉ lệ nam/nữ trong những trung tâm điều trị nghiện rượu là 4/1; cũng có ý kiến cho rằng tỉ lệ đang dần cân bằng. Phụ nữ thường hay trì hoãn trong việc tìm kiếm sự giúp đỡ và nếu phải tìm, họ đến các cơ sở y tế và tâm thần. Những nghiên cứu về sinh đôi và con nuôi cho thấy có ảnh hưởng của di truyền. Sự khác biệt dân tộc cũng có ý nghĩa quan trọng - ví dụ 40% số người Nhật thiếu hụt Aldehyd dehydrogenase và dễ bị tác động của rượu. Trầm cảm cũng thường hiện diện, do vậy cần thận trọng trong đánh giá. Phần lớn các vụ tự tử và giết người trong gia đình đều có liên quan đến rượu. Rượu cũng là yếu tố chính trong các vụ hành hạ, đánh đập khác. Có một số phương tiện sàng lọc giúp xác định trạng thái nghiện rượu, Một trong số đó là bộ câu hỏi phỏng vấn CAGE (bảng 1-9 ở chương I, tập I).

Biểu hiện lâm sàng

A.Ngộ độc cấp

Những dấu hiệu ngộ độc rượu cũng giống với những dấu hiệu của dùng quá liều bất kì thuốc ức chế thần kinh trung ương là lơ mơ, mắc sai sót trong

thực hiện nhiệm vụ, rối loạn chức năng tâm thần - vận động, thoát ức chế, rối loạn phát âm thất điều và rung giật nhãn cầu. Đối với một người nặng 70 kg, nếu dùng 28 g whiskey, một cốc rượu vang hoặc một chai 330 ml bia (tương đương với khoảng 15,11 và 13 g cồn) thì có thể nâng độ cồn trong máu lên 25 mg /dl. Nếu người đó nặng 50 kg thì độ cồn trong máu còn tăng cao hơn (35 mg/ dl). Độ cồn trong máu dưới 50 mg/dl thường ít gây ra rối loạn vận động đáng kể. Ngộ độc được biểu hiện bằng thất điều, rối loạn phát âm,buồn nôn và nôn. Trong trường hợp này, độ cồn trong máu có thể ở mức 150mg/ml. Nồng độ gây tử vong dao động từ 350 - 900 mg/ml. Trong những trường hợp nặng, quá liều dẫn đến ức chế hô hấp, sững sờ, co giật, hội chứng sốc, hôn mê và tử vong. Dùng rượu kết hợp với thuốc làm dịu khác cũng gây ra hiện tượng quá liều rất nghiêm trọng.

B. Trạng thái cai

Trạng thái cai thể hiện rất đa dạng, từ lo âu, giảm khả năng nhận thức và run kèm theo tăng kích thích, tăng động đến độ **sảng rượu**. Các triệu chứng cai mức độ nhẹ gồm run, các dấu hiệu sống tăng, lo âu xuất hiện trong vòng 8 giờ sau lần uống cuối cùng và giảm đi sau 3 ngày. Co giật toàn thể xuất hiện trong vòng 24 đến 38 giờ đầu và thường hay xuất hiện ở những người tiền sử có hội chứng cai. Sảng rượu cũng là một trạng thái loạn thần thực tổn cấp tính, thường thể hiện rầm rộ trong vòng 25 đến 72 giờ sau lần uống cuối cùng (tuy nhiên cũng có thể xuất hiện tới 7 đến 10 ngày sau). Đặc điểm chính của sảng rượu là: lú lẫn, run (bệnh lý), tăng tri giác, ảo giác, thị giác (thường nhìn thấy rắn, sâu bọ...) tăng hoạt động thần kinh tự chủ, tăng tiết mồ hôi, mất nước, rối loạn điện giải (giảm kali, magne máu), co giật và những vấn đề về tim mạch. Hội chứng cai cấp tính xuất hiện bất ngờ, thường khi bệnh nhân đang nằm viện điều trị một bệnh khác không liên quan. Bất kỳ một trạng thái sảng chưa rõ nguyên nhân nào cũng phải nghi ngờ trạng thái cai rượu. Tỷ lệ tử vong do sảng rượu giảm rõ rệt nếu được chẩn đoán sớm và điều trị có kết quả. Ngoài các triệu chứng cai tức thì, có bằng chứng của các triệu chứng cai tồn tại dai dẳng bao gồm : rối loạn giấc ngủ, lo âu, trầm cảm, mệt mỏi, cảm xúc hay thay đổi. Những triệu chứng này có thể kéo dài từ 3 đến 12 tháng, trong một số trường hợp trở thành mạn tính.

C. Ảo giác do rượu (thực tổn)

Hội chứng này xuất hiện hoặc là khi đang ở thời kỳ uống nhiều, hoặc đang trong trạng thái cai và được đặc trưng bằng loạn thần paranoid không

có run, lú lẫn và giảm các giác quan như trong hội chứng cai. Bệnh nhân trông có vẻ bình thường ngoại trừ ảo thanh, thường là bị truy hại và có thể dẫn đến những hành vi tấn công hung bạo và trong kiểu paranoid.

D. Hội chứng não do rượu mạn tính

Bệnh lý não trong những trường hợp này được đặc trưng bằng hành vi bất thường, có những vấn đề về trí nhớ, cảm xúc không ổn định - đó cũng là những dấu hiệu thường gặp trong tổn thương thực thể não do bất kỳ nguyên nhân nào. Hội chứng Wernicke - Kor sakoff do thiếu hụt thiamin có thể xuất hiện với hàng loạt giai đoạn. Bệnh não Wernicke bao gồm tam chứng: lú lẫn, thất điều và liệt cơ mắt (điển hình là dây thần kinh số 6). Việc phát hiện và điều trị sớm bằng thiamin có thể làm giảm thiểu các tổn thương. Một trong các di chứng có thể gặp là loạn thần Korsakoff được đặc trưng bằng mất nhớ gần và mất nhớ xa với bịa chuyện trong giai đoạn sớm của diễn biến. Phát hiện và điều trị sớm bằng thiamin và các vitamin B complex đường tĩnh mạch có thể giảm thiểu tổn thương.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải chẩn đoán phân biệt của vấn đề uống rượu về cơ bản là giữa nghiện rượu tiên phát(khi không có một chẩn đoán tâm thần nào) và nghiện rượu thứ phát khi rượu được dùng như là một phương thuốc tự điều trị những vấn đề tâm thần như tâm thần phân liệt hay rối loạn cảm xúc. Việc chẩn đoán phân biệt là quan trọng bởi lẽ như rối loạn cảm xúc cần phải được điều trị theo những vấn đề tâm thần chuyên biệt

Chẩn đoán phân biệt trạng thái cai rượu và trạng thái cai thuốc làm dịu khác hoặc những nguyên nhân khác gây sảng. Cần phải phân biệt ảo giác cấp tính do rượu với các trạng thái paranoid cấp tính khác như loạn thần do Amphetamin hoặc tâm thần phân liệt thể paranoid. Khai thác tiền sử chính xác là yếu tố chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất. Tiền sử và các kết quả xét nghiệm (tăng xét nghiệm chức năng gan, tăng thể tích trung bình huyết cầu, tăng acid uric và các triglycerid huyết thanh, giảm kali và magnesi huyết thanh) là những dấu hiệu quan trọng nhất để phân biệt hội chứng não thực thể mạn tính do rượu với do các nguyên nhân khác. Dạng của hội chứng não cũng có giá trị nhất định, ví dụ các hội chứng não mạn tính do lupus ban đỏ có thể liên quan đến chứng bịa chuyện giống với những hậu quả của nghiện rượu mạn tính.

Biến chứng

Những vấn đề về y tế, kinh tế và tâm lí - xã hội của nghiện rượu rất đáng ngạc nhiên. Các biến chứng hệ thần kinh trung ương và ngoại vi bao gồm các hội chứng não mạn tính, thoái hoá tiểu não, bệnh cơ tim và bệnh thần kinh ngoại vi. Ảnh hưởng trực tiếp đến gan là xơ gan, giãn tĩnh mạch thực quản và cuối cùng là suy gan. Ảnh hưởng gián tiếp bao gồm những bất thường về protein, rối loạn đông máu, thiếu hụt hormon và tăng nguy cơ của các khôi u gan.

Hội chứng khuyết tật thai nhi do nghiện rượu bao gồm một hoặc nhiều các khuyết tật phát triển tâm thần ở các con của những bà mẹ nghiện rượu: (1) trẻ sơ sinh nhẹ cân, nhỏ, không bao giờ đạt được mức độ cân nặng, kích thước so với trẻ cùng tuổi; (2) chậm phát triển tâm thần, chỉ số IQ dao động ở 60 và (3) có nhiều khuyết tật bẩm sinh, những bất thường ở trên mặt và tim có tỉ lệ cao. Những đặc điểm này rất kín đáo trong tử cung và tăng ngôi mông. Sự tăng trưởng và phát triển hành vi sau khi sinh có xu hướng bị trì trệ. Nguy cơ này càng cao khi lượng rượu người mẹ uống ngày một tăng lên. Hút thuốc lá cũng như thuốc phiện hoặc cocain cũng có thể có những ảnh hưởng xấu như vậy đối với thai nhi.

Điều trị vấn đề uống rượu

A. Tâm lí

Điều đặc biệt lưu ý đối với thầy thuốc là phải để ý và phát hiện sớm vấn đề. Rất có thể người bị nghi ngờ nghiện rượu sẽ từ chối gặp bác sĩ. Khi đó cần phải gặp gỡ các thành viên trong gia đình trước. Điều này có nghĩa là ngay từ đầu giúp cho vợ (chồng) hoặc thành viên quan trọng khác theo dõi người uống rượu, giúp cho họ tránh được hậu quả xấu có thể xẩy ra.

Một điểm quan trọng nữa cần phải nhấn mạnh là thầy thuốc vừa là người chăm sóc và quan tâm đến những dấu hiệu dương tính, những tia hy vọng ban đầu trong quá trình điều trị. Không nên để mất thời gian quý giá vào việc tìm kiếm xem tại sao bệnh nhân lại uống rượu. Vấn đề đầu tiên là làm cách nào để chấm dứt uống rượu. Mục đích cơ bản là phải làm thế nào để chấm dứt uống rượu. Mục đích cơ bản nhất phải là chấm dứt hoàn toàn (chứ không phải là “uống có kiểm soát”).

B. Xã hội

Hãy đưa bệnh nhân vào "Hội những người không uống rượu" (Alcoholics Anonymous - AA). Nhiều khi thành công đến từ hoạt động trong hội AA, từ việc tư vấn tôn giáo và các nguồn khác. Bệnh nhân phải tham gia đều đặn và đóng góp lệ phí phù hợp.

Không nên đánh giá thấp vai trò quan trọng của tôn giáo, đặc biệt đối với người nghiện rượu - họ thường là những cá nhân bị lệ thuộc và rất cần được sự giúp đỡ. Tranh thủ sớm sự giúp đỡ của các nhà chức sắc tôn giáo nhiều khi tạo ra được bước ngoặt cho người bệnh trong việc tự mình đâu tranh với bản thân.

Một trong những lưu ý quan trọng nhất là nghề nghiệp của bệnh nhân. Sợ thất nghiệp là một trong những động cơ mạnh mẽ nhất cho bệnh nhân bỏ rượu. Ở nhiều công ty có những chương trình đấu tranh với tệ nghiện rượu. Người ta cũng đưa ra một số đề nghị đối với các nhà sử dụng lao động: (1) tránh bố trí những công việc mà người nghiện rượu chỉ có một mình, ví dụ nhân viên đi mua hàng, bán hàng; (2) sử dụng thanh tra nhưng không phải là giám sát; (3) duy trì sự cạnh tranh ở mức độ tối thiểu với những người khác; (4) tránh những cương vị đòi hỏi phải quyết định nhanh hoặc giải quyết những công việc quan trọng (tình huống stress mạnh).

C. Thuốc

Không phải lúc nào cũng cần điều trị nội trú bởi lẽ nó dễ tạo ra áp lực và bệnh nhân luôn phải đối mặt vấn đề nghiện ngập. Tuy vậy nhìn chung là phải dùng thuốc.

Do có nhiều biến chứng xẩy ra ở người nghiện rượu nên phải thăm khám kĩ và làm các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết, đặc biệt chú ý đến gan và hệ thần kinh. Có hai xét nghiệm quan trọng cho việc xác định vấn đề do rượu là: đo gamma - glutamyl transpeptidase (mức độ trên 30 đơn vị/l có thể xem như là nghiện nặng) và thể tích huyết cầu trung bình (> 95 fl ở nam giới và > 100 fl ở phụ nữ). Nếu cả hai đều tăng thì có thể có vấn đề nghiêm trọng do rượu. Sử dụng các thuốc tiêu khiển cùng với rượu sẽ làm sai lệch hoặc xoá bỏ những dấu hiệu quan trọng của các xét nghiệm trên. HDL cholesterol tăng kết hợp với tăng nồng độ gamma - glutamyl transpeptidase cũng có thể giúp xác định nghiện rượu mức độ nặng

Sử dụng các thuốc an dịu để thay thế cho rượu cũng không phải là điều tốt. Hậu quả thường gặp là sử dụng kết hợp cả thuốc an dịu và rượu và cuối cùng càng làm cho vấn đề trở nên tồi tệ hơn. lithium cũng không có tác dụng trong điều trị nghiện rượu.

Disulfiram (250 - 500 mg/ngày, uống) đã được sử dụng từ nhiều năm nay nhằm tạo ra phản xạ sợ khi dùng rượu. Disulfiram ức chế quá trình khử hydro ở rượu gây ra phản ứng ngộ độc khi uống rượu. Nhìn chung kết quả cũng hạn chế và còn phụ thuộc vào hoạt động của từng cá nhân.

Naltrexon là chất kháng opiat, với liều uống 50 mg/ngày cũng có tác dụng làm giảm tái phát 3 - 6 tháng sau khi ngừng uống, đặc biệt nó làm giảm cảm giác thích thú của rượu. Thuốc đã được Cơ quan quản lí thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) cho phép sử dụng để điều trị duy trì. Các nghiên cứu cho thấy nó làm giảm sự thèm rượu khi dùng như là một phần của chương trình điều trị toàn diện

D. Hành vi

Tiếp cận điều kiện được sử dụng trong một số cơ số điều trị nghiện rượu thường nhất là liệu pháp ghét rượu. Ví dụ, cho bệnh nhân uống Whiskey sau đó lại uống Apomorphin và làm cho nôn. Bằng cách đó tạo ra một liên tưởng mạnh giữa nôn và uống rượu. Mặc dù cách điều trị này có tác dụng ở một số trường hợp song nhiều người không chịu phản ứng ghét rượu này.

Điều trị ảo giác và trạng thái cai

A. Thuốc

1. Ảo giác do rượu

Ảo giác do rượu có thể xuất hiện trong hoặc khi ngừng uống sau một thời kì dài uống rượu. Đây không phải là hội chứng cai điển hình và cần phải phân biệt rõ. Do những triệu chứng chủ yếu mang tính loạn thần, kèm theo giác quan rõ nét nên nó phải được xử trí như những trường hợp loạn thần khác: điều trị nội trú (khi có chỉ định) và dùng lượng phù hợp thuốc chống loạn thần chủ yếu. Haloperidol 5 mg/ngày uống chia làm hai lần, dùng cho ngày đầu hoặc sau đó thì thường các triệu chứng được cải thiện rất nhanh và khi đó cần phải giảm liều hoặc dừng thuốc sau vài ngày nếu tình trạng của bệnh nhân tốt lên. Sau đó phải điều trị cho bệnh nhân với góc độ là nghiện rượu mạn tính. Điều này được bàn ở phần dưới.

2. Triệu chứng cai nghiện

Những triệu chứng cai, dao động từ hội chứng nhẹ cho đến trạng thái nặng, thường gọi là sảng rượu. Sảng rượu là một vấn đề y học có tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong cao. Những triệu chứng này thường xuất hiện khi uống mỗi ngày 7 - 8 pint bia (mỗi pint là 0.47 lít) hoặc 1 pint rượu trong vài tháng sau đó dừng uống(xuất hiện sau 12 giờ và nặng nhất vào 48 - 72 giờ sau khi dừng uống). Dùng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương phù hợp (ví dụ, các benzodiazepin) là điều rất quan trọng để chống lại tình trạng dễ bị kích thích do dừng rượu đột ngột. Việc lựa chọn thuốc làm dịu không quan trọng bằng liều lượng phù hợp. Chính liều lượng phù hợp sẽ làm cho bệnh nhân được yên tĩnh vừa phải. Tuy nhiên liều phù hợp lại khác nhau đối với từng người phụ thuộc mức độ nhẹ đòi hỏi phải "cai khô" (drying out) một đợt điều trị ngắn bằng các benzodiazepin đường uống ở các cơ sở điều trị ngoại trú, đồng thời phải cấm dùng rượu. Đối với trạng thái cai vừa và nặng, phải điều trị nội trú. Dùng diazepam đường uống với liều lượng 5 - 10 mg/ giờ, tuỳ theo yêu cầu lâm sàng cụ thể là vào những triệu chứng cai như buồn nôn, run, tăng hoạt động thần kinh tự chủ , kích động; ảo giác xúc giác, thị giác và thính giác; và rối loạn định hướng. Các triệu chứng chống cai như vậy đòi hỏi phải giảm tổng liều sử dụng các benzodiazepin, không vượt quá liều cố định. Không sử dụng thuốc an thần chủ yếu. Đối với bệnh nhân nặng phải thường xuyên kiểm tra các dấu hiệu sống và cân bằng dịch, điện giải.

Trạng thái cai ở mức độ trầm trọng thì cần phải dùng thuốc đường tĩnh mạch. Sau khi ổn định, liều diazepam để duy trì trạng thái an thần có thể được dùng theo đường uống cứ mỗi 8 - 12 giờ/lần. Nếu trạng thái bồn chồn, run và các dấu hiệu khác của cai vẫn dai dẳng thì phải tăng liều cho đến khi đạt được trạng thái an thần mức độ vừa. Sau đó giảm liều từ từ, cứ 20 % sau 24 giờ cho đến khi giải quyết được trạng thái cai. Việc này phải kéo dài một tuần hoặc hơn. Clonidin, 5 µg/kg, uống cứ cách 2 giờ/lần hoặc dùng miếng dán liều phù hợp để ngăn chặn các dấu hiệu tim mạch của trạng thái cai và cũng có một số tác dụng giải lo âu. Sử dụng carbamazepin 400 - 800 mg/ ngày, đường uống, cũng có tác dụng hỗ trợ các benzodiazepin trong việc khắc phục trạng thái cai rượu.

Dùng atenolol kèm theo các benzodiazepin cũng làm giảm các triệu chứng cai rượu. Uống atenolol 100 mg/ngày nếu nhịp tim trên 80 lần/phút và 50 mg/ngày nếu nhịp tim khoảng 50 - 80 lần/phút. Không dùng atenolol khi nhịp tim chậm.

Một điều cũng rất cần thiết là phải kiểm tra kĩ các vấn đề đối với những thuốc khác. Có thể có hạ đường huyết khi lượng cồn trong máu thấp (xem chương 10). Những người nghiện rượu thường có bệnh gan và những vấn đề đông máu. Họ cũng thường dễ bị các chấn thương và khi có kết hợp tất cả các điều này, thường dễ bỏ qua chẩn đoán tụ máu dưới màng cứng. Phenytoin hầu như không có tác dụng trong xử trí cơn co giật do cai rượu. Liều làm dịu của các benzodiazepin cũng có hiệu quả trong điều trị cơn co giật do cai rượu. Tuy vậy các thuốc chống co giật khác lại không cần dùng đến trừ khi bị động kinh trước đó.

Cũng nên chỉ định chế độ ăn thông thường và sử dụng các vitamin liều cao: thiamin 50 mg lúc đầu tiêm tĩnh mạch, sau tiêm bắp hàng ngày; pyridoxin 100 mg/ngày; acid folic, 1 mg/ngày và acid ascorbic, 100 mg/ngày chia 2 lần. Không dùng dung dịch glucose đường tĩnh mạch trước khi dùng thiamin để tránh thúc đẩy hội chứng Wernicke. Thiamin có tác dụng như là một đồng yếu tố enzym ketolase có thể dùng đồng thời và bồi phụ nước cần được đánh giá tỉ mỉ liên tục.

Các hội chứng não mạn tính thứ phát do nghiện rượu kéo dài không mấy đáp ứng với thiamin và bổ sung vitamin. Cũng phải hết sức chú ý đến sự quan tâm chăm sóc về môi trường và xã hội đối với những bệnh nhân này.

B. Tâm lí và hành vi

Những lời khuyên trong mục "vấn đề uống rượu" cũng hoàn toàn có thể được áp dụng. Những phương pháp tâm lí và xã hội trở thành chính yếu sau khi điều trị có kết quả trạng thái cai hoặc ảo giác do rượu và phải được bắt đầu trong bệnh viện ngay trước khi ra viện. Việc sử dụng các phương pháp này cũng làm tăng thêm cơ hội điều trị sau khi ra viện.

PHỤ THUỘC THUỐC VÀ CÁC CHẤT KHÁC

Các chế phẩm có thuốc phiện (opioid) thuật ngữ "opioid" hoặc "các thuốc gây nghiện" (narcotics) có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau và bao gồm các thuốc có tác dụng giống morphin. Nhóm này bao gồm nhóm các dẫn xuất tự nhiên từ thuốc phiện (các opiat), các chế phẩm tổng hợp (các opioid) và nhiều loại polypeptid, trong số này có những loại được xem như chất dẫn truyền thần kinh tự nhiên. Thuốc gây nghiện cơ bản nhất là heroin (được điều chế từ morphin). Heroin là dạng thuốc cấm sử dụng. Những thuốc gây

nghiện thông thường khác chỉ được phép dùng theo kê đơn, khác nhau về tiềm năng công dụng trong một miligam, khoảng thời gian tác dụng và khả năng chủ vận và đối kháng (xem chương 1, tập I). Tất cả các thuốc giảm đau gây ngủ đều có thể bị đảo chiều do naloxon đối kháng gây ngủ.

Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của ngộ độc thuốc gây nghiện mức nhẹ bao gồm độ thay đổi cảm xúc kèm theo những cảm giác sảng khoái bệnh lí; cảm giác buồn ngủ, buồn nôn kèm theo thỉnh thoảng có nôn; đom đóm mắt, co đồng tử. Tỉ lệ hít heroin tăng cao, nhất là những người sử dụng cocain. Sự trùng hợp đó cùng với giảm cơ hội tìm kiếm methaqualon (không còn bán nữa) và các thuốc an dịu khác đã đẩy liều cocain lên "cao" (xem phần dưới). Dùng quá liều sẽ gây ra ức chế hô hấp, giãn mạch ngoại vi, đồng tử thu hẹp, phù phổi, hôn mê và tử vong.

Cần phải đặc biệt chú ý đến sự phụ thuộc thuốc khi tiếp tục sử dụng thuốc ngủ, dù trạng thái cai chỉ gây ra tử vong ở mức độ thấp (chỉ giống như "cúm" ở mức độ nặng). Đôi khi người nghiện tự xem mình là nghiện hơn và bản thân họ không cần phải được cai. Trạng thái cai được chia thành các mức độ từ 0 đến 4: mức 0 bao gồm thèm và lo âu; mức 1 - ngáp, chảy nước mắt, sổ mũi và vã mồ hôi; mức 2 - các triệu chứng trước đó cộng thêm giảm đồng tử, lông, tóc dựng ngược, chán ăn, run, các cơn nóng lạnh kèm theo đau lan toả; mức 3 và 4 - các triệu chứng trên có cường độ cao hơn, cộng thêm tăng thân nhiệt, tăng huyết áp, mạch nhanh thở nhanh, sâu. Phần lớn những trường hợp nghiện nặng, khi vào trạng thái cai đều có nôn, ỉa chảy, sút cân, máu cô đặc, xuất tinh hoặc cực khoái tự phát. Những biến chứng do dùng heroin thường có nhiễm khuẩn (ví dụ viêm phổi, viêm tắc mạch nhiễm khuẩn, viêm gan và nhiễm HIV do dùng chung kim tiêm), các hậu quả của sang chấn (ví dụ, cơn co thắt động mạch do tiêm thuốc, hoại thư) và phù phổi.

Để điều trị những trường hợp quá liều (hoặc nghi quá liều) có thể dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, nếu quá liều thì kết quả sẽ thể hiện rõ rệt trong vòng 2 phút. Do khoảng thời gian tác dụng của naloxon ngắn hơn nhiều so với thuốc gây nghiện nên người bệnh phải được theo dõi sát. Cần phải điều trị nội trú, chăm sóc hỗ trợ, dùng nhắc lại naloxon và theo dõi trạng thái cai do thuốc khác cho đến khi nào thấy không cần thiết.

Trạng thái cai cần phải bắt đầu điều trị khi ở vào mức 2. Nếu cần có chương trình cai thì có thể dùng methadon, 10 mg uống (nếu bệnh nhân nôn

thì dùng ngoài đường tiêu hoá) và theo dõi. Nếu các dấu hiệu (dựng lông, tóc, giãn đồng tử, những thay đổi tim mạch) kéo dài trên 4 - 6 giờ thì phải dùng nhắc lại 10 mg; tiếp tục dùng methadon với khoảng cách 4 hoặc 6 giờ cho đến khi hết các dấu hiệu (ít khi phải dùng trên 40 mg methadon trong 24 giờ). Chia đôi lượng thuốc cần dùng trong 24 giờ đầu thành và dùng cách 12 giờ/lần. Mỗi ngày lại giảm liều (24 giờ) xuống 5 - 10 mg. Như vậy đối với người nghiện vừa, cần liều methadon khởi đầu 30 - 40 mg thì có thể cai được sau 4 - 8 ngày. Có thể dùng thêm clonidin 0,1 mg vài lần/ngày, trong khoảng 10 - 14 ngày sẽ hỗ trợ tốt cho sự giải độc của methadon; không cần phải giảm liều từ từ. Clonidin còn có tác dụng làm giảm các triệu chứng tim mạch song không mấy tác dụng đối với lo âu, mất ngủ hoặc đau lan toả. Có thể có hội chứng ỳ trệ về chuyển hoá, hô hấp và thay đổi huyết áp kéo dài từ 3 - 6 tháng.

Những chiến lược để lựa chọn trong việc điều trị trạng thái cai opioid bao gồm những kĩ thuật giải độc nhanh và cực nhanh. Trong kĩ thuật giải độc nhanh, trạng thái cai bị thúc đẩy bởi các đối kháng opioid do sự duy trì naltrexon. Trong giải độc cực nhanh, giải quyết trạng thái cai là các đối kháng opioid do gây mê trong bệnh viện. Cho đến nay người ta vẫn chưa rõ ảnh hưởng của giải độc nhanh so với phương pháp truyền thống lên tỉ lệ tái phát.

Chương trình duy trì methadon cũng có giá trị nhất định đối với những trường hợp tái nghiện nhiều lần. Dùng methadon liều tương đối cao (40 - 120 mg/ngày), giám sát chặt đối với nghiện thuốc gây nghiện có thể giải toả được cơn thèm và phong toả những tác dụng của heroin ở mức độ cao.

Các đối kháng thuốc gây nghiện (ví dụ, naltrexon) cũng được dùng để điều trị cho những người không dùng opioid trong 5 - 7 ngày. Naltrexon phong toả khả năng gây nghiện cao của heroin với liều lượng 50 mg/24 giờ, đường uống trong vài ngày và sau đó 100 mg với khoảng cách 48 - 72 giờ. Chống chỉ định chính là những rối loạn về gan. Việc tuân thủ điều trị có khuynh hướng kém một phần là vì rối loạn khí sắc có thể dai dẳng sau khi dừng opioid

Các thuốc an dịu (các thuốc giải lo âu)

Xem mục Các thuốc giải lo âu ở trên

Các chất gây ảo giác

Có khoảng 6000 loài thực vật có tác dụng kích thích tâm thần. Tất cả các chất gây ảo giác thông thường (LSD, mescalin, psilocybin, dimethyltriptamin

và các dẫn xuất của phenylalanin và tryptophan) đều có thể gây ra những tác động hành vi và sinh lí giống nhau. Những cảm giác căng thẳng đầu tiên được tiếp sau bằng những cơn cảm xúc như khóc, cười (1 -2 giờ). Xuất hiện rối loạn tri giác kèm theo tri giác nhầm hoặc ảo giác đôi khi có sợ hãi tan rã cơ thể (2 - 3 giờ). Xuất hiện các thay đổi cơ bản về cảm giác và dao động cảm xúc (3 - 4 giờ). Cảm giác tách đôi, định mệnh và bị kiểm soát (4 - 6 giờ). Tất nhiên các phản ứng là khác nhau ở từng người và một số thuốc lại có thể tạo ra các trạng thái khác nhau, tuỳ theo từng thời điểm. Đôi khi xuất hiện những pha cấp tính kinh hoàng ("hành trình trắc trở"). Cơn kinh hoàng này có thể gồm: hoảng loạn, trầm cảm, lú lẫn hoặc các triệu chứng loạn thần, những vấn đề cảm xúc trước đó, thái độ của người nghiện và môi trường "sử dụng" thuốc đều có ảnh hưởng đến trạng thái biểu hiện của người nghiện.

Điều trị pha cấp tính chủ yếu là giúp người bệnh tránh được những hành vi thất thường có thể dẫn đến chấn thương hoặc tử vong. Một điều cần thiết khác là phải có môi trường phù hợp cho đến khi thuốc được chuyển hoá. Trong những trường hợp nặng, có thể chỉ định thuốc chống loạn thần có tác dụng phụ tối thiểu (ví dụ, Haloperidol, 5 mg tiêm bắp) vài giờ/lần cho đến khi bệnh nhân có thể kiểm soát được. Trong những trường hợp xuất hiện "cơn hồi tưởng" (biểu tượng tâm thần về "cơn phê tệ hại" được kích thích về sau bởi các kích thích nhẹ như marijuana, rượu hoặc chấn thương tâm thần), có thể dùng một đợt ngắn thuốc chống loạn thần (ví dụ, uống trifluoperazin 5 mg) trong vài ngày. Cá biệt có những bệnh nhân có thể có "cơn hồi tưởng" kéo dài thì có thể cho dùng liều thấp các thuốc an thần kinh trong thời gian dài hơn.

Phencyclidin

Phencyclidin (PCP, bụi thiên thần, viên dịu êm) đã phát triển thành thuốc giảm đau; đầu tiên được bán trôi nổi trên đường phố một cách lừa dối là thuốc tetrahydrocannabinol (THC). Do dễ sản xuất và giống một số thuốc gây ảo giác, PCP được dùng thay thế lầm lẫn với LSD, THC và Mescalin. Nó có thể được sản xuất dưới dạng tinh thể, viên nang, viên nén để dùng đường tiêm, hít, ngửi, nuốt hoặc hút (thường rắc lên marijuana).

Sau khi hút thuốc được hấp thụ rất nhanh, các triệu chứng xuất hiện ngay sau vài phút và đạt đỉnh sau 15 - 30 phút. Ngộ độc mức độ nhẹ gây ra khoái cảm kèm theo cảm giác tê cóng. Ngộ độc mức độ vừa (5 - 10 mg) gây rối loạn định hướng, cảm giác tách rời khỏi xung quanh, rối loạn tưởng tượng

cơ thể, hiếu chiến, thích thú bất thường dùng sức mạnh (thường là do hoạt tính giảm đau của thuốc) và mất khả năng tích hợp kích thích tri giác, đặc biệt là xúc giác và cảm giác nội tạng. Các triệu chứng thực thể gồm chóng mặt, thất điều, rối loạn ngôn ngữ, rung giật nhãn cầu, co rút mí mắt trên với nhìn chằm chằm vào chỗ trống (nhìn ngây dại) tăng phản xạ và mạch nhanh. Bên cạnh đó còn có tăng huyết áp, nhịp thở, trương lực cơ và tăng bài tiết nước tiểu. Nếu phụ nữ đang có thai trong 3 tháng đầu mà dùng thuốc thì dễ bị sảy thai hoặc thai dị dạng. Ngộ độc mức độ nặng (20 mg hoặc hơn) làm nặng nề thêm các triệu chứng trên, ngoài ra còn có thể xuất hiện cơn co giật, hôn mê sâu, cơn tăng huyết áp và ý tưởng loạn thần nặng nề. Đặc biệt thuốc có tác dụng kéo dài (vài ngày hoặc vài tuần) do khả năng tan trong lipid cao, tăng nhu động dạ dày-ruột và tạo ra các sản phẩm chuyển hoá còn tác dụng. Dùng quá liều có thể bị tử vong do cơn tăng huyết áp, ngừng hô hấp và cơn co giật. Cũng đã có những thông báo về hoại tử cơ vân cấp tính và có thể dẫn đến suy thận có globin cơ niệu.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm hàng loạt các ma tuý đường phố bởi lẽ ở một chừng mực nào đó, phencyclidin có tác dụng giống với thuốc an dịu, thuốc gây ảo giác và marijuana. Để xác định những vấn đề cấp tính, cần phải xét nghiệm máu và nước tiểu.

Cần sa (marijuana)

Cannabis sativa, một loại cây gai dầu là nguồn cung cấp cần sa. Các bộ phận của cây chứa cần sa không đều nhau. Nhiều nhất là ở nhựa ngọn cây cái khi đang ra hoa (hashich, charas), sau đó là lá khô và rễ của cây cái đang ra hoa. Thấp nhất là ở các bộ phận: cành thấp, cái lá già của cây cái và toàn bộ các phần của cây đực. Thuỷ ngân cũng có thể có trong cần sa mọc ở vùng đất núi lửa. Thuốc thường dùng ở dạng hút. Tác dụng xuất hiện sau 10 - 20 phút và kéo dài 2 - 3 giờ. "Loại pha trộn" có chất lượng cao, chứa khoảng 500 mg cần sa (như vậy có khoảng 5 - 15 mg tetrahydrocannabinol với thời gian bán huỷ là 7 ngày). Cần sa ngâm vào formaldehyd sau đó phơi khô ("AMP") có tác dụng rất đặc biệt, trong đó có gây rối loạn thần kinh tự chủ và tổn thương quá trình nhận thức nghiêm trọng nhất thời.

Với liều trung bình, cần sa tạo ra hai pha: sảng khoái mức độ nhẹ sau đó là buồn ngủ. Trong trạng thái cấp tính, người dùng thuốc có một số biểu hiện sai lệch nhận thức thời gian, kém kìm chế cảm xúc, có những vấn đề về tâm thần - vận động, tổn thương trí nhớ gần và sung huyết kết mạc. Liều

cao sẽ gây ra các tác động giống loạn thần tạm thời. Không cần phải điều trị đặc biệt ngoại trừ những trường hợp "những cuộc hành trình trắc trở" được điều trị giống như đối với người dùng thuốc gây ảo giác. Cần sa thường làm trầm trọng thêm bệnh tâm thần hiện có, ảnh hưởng xấu đến các chức năng vận động, kìm hãm nhận thức, học tập của trẻ.

Nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng lâu dài của thuốc cho thấy những bất thường trong cành cây phổi. Viêm họng, viêm mũi liên quan tới việc sử dụng cần sa kéo dài cùng với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Những bất thường trên điện tim là thường gặp nhưng không có bệnh tim kéo dài đi kèm với sử dụng cần sa. Sử dụng kéo dài cũng gây giảm testosteron huyết tương và giảm tinh trùng. Đối với phụ nữ, có thể có rối loạn kinh nguyệt, không phóng noãn có thể bị tổn thương nhận thức mặc dù các nghiên cứu chưa kết thúc. Những người hút cần sa mạn tính cũng là những người sử dụng các dịch vụ y tế để giải quyết các vấn đề về sức khoẻ. Cai đột ngột gây ra mất ngủ, buồn nôn, đau cơ và kích thích. Các tác động tâm thần do dùng cần sa kéo dài vẫn chưa rõ ràng. Có thể xét nghiệm nước tiểu nếu mẫu đã được lựa chọn cẩn thận. Thời gian xác định trong khoảng 4 - 6 ngày đối với người mới sử dụng và trong vòng 20 - 50 ngày đối với người dùng dài ngày.

Các chất kích thích: các amphetamin và cocain

Lạm dụng chất kích thích hoặc dùng đơn độc hoặc kết hợp các thuốc khác rất thường thấy. Các **amphetamin**, trong đó có cả methedrin ("Tốc độ") là một trong các dạng thức để hút, được gọi là "băng", tạo ra sự vui vẻ cao độ, kéo dài hơn so với methylphenidat và phenmetrazin, là những thuốc được kiểm soát chặt chẽ khi kê đơn nhưng lại khá dễ kiếm ở chợ đen. Sử dụng mức độ bất kỳ một loại thuốc kích thích nào cũng đều làm tăng hoạt động, cảm giác dồi dào sức mạnh về tâm lý và thể lực và các tác dụng giống giao cảm. Bệnh cảnh lâm sàng của ngộ độc cấp thuốc kích thích bao gồm: vã mồ hôi, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, giãn đồng tử, tăng hoạt động và hội chứng não cấp tính có lú lẫn và rối loạn định hướng. Khả năng dung nạp tăng rất nhanh và khi liều tăng lên xuất hiện các triệu chứng như tăng mất ngủ, ý tưởng paranoid (kèm theo hoang tưởng bị bệnh kí sinh trùng, lắp lời, lắp lại động tác, nghiến răng lúc ngủ, ảo xúc giác về nhiễm côn trùng và loạn thần rầm rộ; thường có ý tưởng bị truy hại do vậy có phản ứng tấn công. Cai thuốc kích thích có đặc điểm là trầm cảm kèm theo các triệu chứng của ngủ nhiều và ăn nhiều.

Có một số người nghiện thuốc kích thích trở nên nhạy cảm với việc sử dụng các chất kích thích sau đó. Ở những người này, chỉ cần một lượng nhỏ chất kích thích nhẹ, ví dụ như caffein cũng có thể gây các ra triệu chứng paranoid và ảo thanh.

Cocain là một chất kích thích. Nó được sản xuất từ cây coca, các dẫn xuất chứa trong hạt, là và bột dẻo coca, cocain hydrochlorid. Bột dẻo coca là chiết xuất thô chứa 40 - 80 % cocain sulfat và các tạp chất khác. Cocain hydrochlorid là một muối và là dạng được sử dụng nhiều nhất. Dẫn xuất tinh chất (và rất mạnh), gốc tự do còn gọi là "crack" (Bạch phiến) được điều chế rất đơn giản từ cocain hydrochlorid.

Có rất nhiều cách sử dụng: nhai lá, hơ nóng lá và nhai với chất kiềm (ví dụ, với tro của lá khác) nhằm tăng hấp thụ ở miệng. Nó đạt đến trạng thái say nhẹ sau khoảng 5 - 10 phút và kéo dài chừng một giờ. Cocain có thể được hít vào mũi qua một ống nhỏ. Việc hấp thụ có thể bị chậm lại do co mạch (điều này cuối cùng có thể dẫn đến hoại tử tổ chức và thủng vách ngăn); khởi phát tác dụng sau 2 - 3 phút, kèm theo say mức độ vừa (khoái cảm, kích thích, cảm thấy dồi dào sức lực) kéo dài khoảng 30 phút. Cocain nguyên chất đóng vai trò chủ chốt trong trạng thái say. Tiêm tĩnh mach cocain hydrochlorid hoặc cocain gốc tự do sẽ có hiệu quả sau 30 giây và trạng thái say tương đối mạnh, kéo dài khoảng 15 phút. Sử dụng kết hợp cocain với ethanol sẽ thúc đẩy gan tạo ra cocaethylen. Chất này lại tạo ra những tác động giống cocain nhưng mạnh hơn và kéo dài hơn. Hút cocain gốc tự do (cocain chuyển sang dạng hơi có điểm sôi thấp) có tác dụng sau vài giây và tạo ra trạng thái say mạnh, kéo dài vài phút. Cường độ của phản ứng có liên quan chặt chẽ với khả năng hoà tan trong lipid của dạng gốc tự do và gây ra những triệu chứng tâm thần cũng như nội khoa nặng.

Cũng đã có thông báo về truy tim mạch, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và các cơn thiếu máu tạm thời. Cũng có thể có cơn co giật, đột quy, các triệu chứng migraine, tăng thân nhiệt tổn thương phổi và một số biến chứng sản khoa như sảy thai, rau bong non, quái thai, thai chậm phát triển và đẻ non. Cocain có thể gây ra lo âu, thay đổi cảm xúc và sảng. Nếu dùng lâu thì cũng có những vấn đề giống như các chất kích thích khác.

Bác sĩ cần phải tỉnh táo đối với việc dùng cocain cho bệnh nhân có các triệu chứng không giải thích được như: chảy nước mũi, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, lo âu, trầm cảm và khản giọng dai dẳng. Cai đột ngột không nguy

hiểm đến tính mạng nhưng thường gây ra thèm, rối loạn giấc ngủ, ăn nhiều, mệt mỏi và trầm cảm nặng (đôi khi kèm theo ý định tự sát) kéo dài vài ngày đến vài tuần.

Điều trị thường là không chuẩn xác và khó. Do trạng thái say ngắn với việc phong toả tái hấp thu dopamin nên có thể uống chất chủ vận dopamin là bromocriptin, liều 1,5 mg chia làm ba lần và có thể cải thiện được một số triệu chứng của thèm thuốc liên quan đến trạng thái cai cocain cấp tính. Các chất chủ vận dopamin khác như apomorphin, levodopa và amantadin cũng đang được nghiên cứu nhằm mục đích này. Cũng đã có bằng chứng ban đầu cho thấy carbamazepin với liều thông thường có thể làm giảm thèm thuốc ở trạng thái cai và desipramin liều trung bình , có tác dụng duy trì khả năng nhịn thuốc ở những giai đoạn đầu trong điều trị. Điều trị loạn thần cũng được thực hiện như đối với bất kì một trạng thái loạn thần khác: các thuốc chống loạn thần, liều phù hợp sẽ cải thiện các triệu chứng. Bất kì một triệu chứng nội khoa nào (ví dụ tăng thân nhiệt, cơn co giật, tăng huyết áp) cũng đều phải được điều trị chuyên biệt. Các phương thức điều trị cần phải được thực hiện trên cơ sở kết hợp với chương trình có tổ chức tốt, thường là dựa trên mô hình AA (Hội những người không uống rượu - ND). Chỉ cần điều trị nội trú khi có biểu hiện tự gây thương tích, gây lộn xộn hoặc đe doạ người khác (thường là hoang tưởng paranoid).

Caffein

Cùng với nicotin và rượu, caffein cũng là một trong những chất được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới. Hàng năm, loài người tiêu dùng khoảng 10 tỉ pao (tức là vào khoảng 4,5 nghìn tấn) cà phê (loại có hàm lượng caffein cao nhất). Chè, coca và các đồ uống có coca cũng góp phần làm tăng lượng caffein con người sử dụng. Liều thấp và trung bình (30 - 200 mg/ngày) có xu hướng cải thiện một số khía cạnh hoạt động (ví dụ, sự tỉnh táo). Hàm lượng caffein trung bình có trong một tách đồ uống (180 ml) như sau: cà phê phin 80 - 140 mg; cà phê hoà tan: 60 - 100 mg; cà phê loại caffein: 1 - 6mg; chè đen: 30 - 80 mg; chè túi lọc: 25 - 75 mg; chè hoà tan: 30 - 60 mg; coca: 10 - 50 mg; các đồ coca uống loại 12 auxơ: 30 - 65 mg; kẹo socola loại 2 auxơ chiếm khoảng 20 mg. Một số loại chè thảo dược (ví dụ “Sâm buổi sáng”) cũng chứa caffein. Các thuốc giảm đau chứa caffein thường có khoảng 30 mg/đơn vị. Các triệu chứng ngộ độc caffein (thường khi vượt quá 500 mg/ngày) gồm lo âu, kích động, bồn chồn, mất ngủ và cảm giác bị “dẫn điện” và có các triệu chứng cơ thể nhất là tim hoặc đường dạ dày - ruột. Có nhiều điểm giống nhau giữa ngộ

độc caffein và rối loạn lo âu. Một điểm chung khác giữa caffein và các chất kích thích khác là chúng lại làm nặng thêm các triệu chứng của tâm thần phân liệt bù trừ và bệnh nhân hưng - trầm cảm. Những bệnh nhân bị trầm cảm dai dẳng thường uống cà phê để tự điều trị. Dấu hiệu này có thể giúp chẩn đoán phân biệt với các rối loạn cảm xúc đơn thuần. Cai caffein (> 250 mg/ngày) có thể gây ra đau đầu, kích thích, ngủ lịm và đôi khi có buồn nôn.

Các chất hỗn hợp và dung môi

Các thuốc bán trôi nổi, không theo đơn (OTC -over the counter) đáng chú ý gồm có phenylpropanolamin và nhiều loại kháng histamin. Thường thường, những thuốc này được bán cùng với các thuốc giảm đau nhẹ như thuốc cảm (ví dụ, Dristan, Triaminic). Hầu hết các thuốc làm giảm ngon miệng đều là hỗn hợp của phenylpropanolamin và caffein; những thuốc này được bán trôi nổi khá nhiều, dưới cái tên "Giữ tỉnh táo". Về cơ bản, tất cả những thuốc gọi là hỗ trợ cho giấc ngủ hiện nay đều là các chất kháng histamin. Scopolamin và các bromid nhìn chung đều là các sản phẩm xuất phát từ OTC.

Vấn đề chính khi sử dụng tất cả những thuốc này đều liên quan đến phenylpropanolamin có tất cả tác dụng phụ của bất kì chất kích thích nào, bao gồm thúc đẩy trạng thái lo âu, tăng tác dụng ức chế, tăng ảo thanh và ảo thị, ý tưởng paranoid và đôi khi có cả sảng. Cũng đã có những thông báo về tình trạng gây gổ và mất khả năng kiểm soát những hành vi bột phát. Rối loạn giấc ngủ cũng thường gặp thậm chí với liều thấp.

Các kháng histamin trong một chừng mực nào đó gây sự ức chế hệ thần kinh trung ương do vậy nhiều khi nó được dùng như là một loại an dịu OTC. Trạng thái uể oải cũng thường thấy. Dùng lẫn rượu với các thuốc kháng histamin làm trầm trọng thêm các tác động trên hệ thần kinh trung ương.

Lạm dụng thuốc nhuận tràng đôi khi cũng dẫn đến rối loạn điện giải và có thể dẫn đến sảng. Người già và người có rối loạn ăn uống thường có khuynh hướng sử dụng thuốc nhuận tràng nhiều. Cả hai nhóm người này đều rất kém chịu đựng đối với những thay đổi sinh lí.

Các steroid đồng hoá thường cũng dễ bị những người muốn tăng khối cơ bắp lạm dụng vì lí do thẩm mỹ hoặc để khoẻ hơn. Ngoài những vấn đề nội khoa, trên thực tế còn xuất hiện những hiện tượng như thay đổi cảm xúc, hung hãn và hoang tưởng paranoid. Những người này cũng dùng rượu và các chất kích thích khác nhiều hơn bình thường. Những triệu chứng cai phụ thuộc steroid bao gồm: mệt mỏi, trầm cảm, bồn chồn, mất ngủ.

Nitrit amyl, một loại thuốc có tác dụng đối với chứng đau thắt ngực đã được sử dụng trong nhiều năm gần đây như là một loại "tăng cực khoái". Việc sử dụng nó không nhằm mục đích điều trị dễ gây ra thay đổi nhận thức thời gian , "gấp gáp" và sảng khoái bệnh lí mức độ nhẹ. Hiểu biết phổ biến về các tác động của hút ngay trước cực khoái đã dẫn tới tăng nhu cầu sử dụng. Các tác động chủ quan kéo dài từ 5 giây đến 15 phút. Khả năng dung nạp tăng nhanh, tuy nhiên cũng chưa có thông báo nào về các triệu chứng cai. Sau khi dừng vài ngày, khả năng đáp ứng hồi phục ở mức độ như cũ. Tác động kéo dài có thể gồm tổn thương hệ miễn dịch và cản trở hoạt động của hệ hô hấp.

Hít dung môi hoặc ngửi các chất khí (bao gồm cả khí dung) tạo ra trạng thái say giống với các thuốc gây mê dễ bay hơi. Các tác nhân này bao gồm xăng dầu, toluen, ether, dầu mỏ, khí gas dùng cho bật lửa, các chất lỏng dùng để cọ rửa, dung môi pha sơn và những dung môi khác có trong nhiều sản phẩm gia dụng (ví dụ, dung dịch đánh móng tay, bút xoá). Trạng thái ngộ độc điển hình gồm sảng khoái bệnh lí, nói líu lưỡi, ảo giác, lú lẫn. Nếu dùng liều cao, có các biểu hiện cấp tính như mất ý thức, truy hoặc suy tim phổi; tiếp xúc dai dẳng, các triệu chứng biểu hiện nhiều hơn và thường liên quan đếngan, thận, tủy xương hoặc tim. Bệnh não do chì có thể liên quan đến việc ngửi xăng pha chì. Cũng cần phải nói thêm rằng những nghiên cứu ở công nhân phải thường xuyên tiếp xúc với xăng ô tô cho thấy, có sự gia tăng đáng kể các triệu chứng suy nhược thần kinh, bao gồm mệt mỏi lo âu, thay đổi cảm xúc, giảm sút trí nhớ và những phàn nàn về cơ thể. Ở những người lạm dụng dai dẳng chất dung môi cũng thấy có các vấn đề như vậy.

Cái gọi là thuốc giả cũng là những chất tổng hợp được sản xuất lén lút trong những phòng thí nghiệm nhỏ và được sử dụng làm thuốc tiêu khiển. Hầu hết các thuốc giả thông dụng đều là những tương tự methyl của fentanyl và được dùng thay thế Heroin. MDMA (Methyllenne - Dioxymethamphetamin) và dẫn xuất của Amphetamin đôi khi được gọi là "chất gây thư giãn" cũng là một loại thuốc giả với khả năng bị lạm dụng và ngộ độc thần kinh mức độ cao. Sản xuất và sử dụng những thuốc này đang là những vấn đề phức tạp về mặt pháp lí vì những thuốc mới nhất là những thuốc chưa được phép về mặt luật pháp và do vậy cũng chưa có các test để xác định. Hơn nữa chúng khiến cho các bác sĩ phải đối mặt với những triệu chứng hoàn toàn chưa biết nguyên nhân.

MÊ SẢNG, SA SÚT TRÍ TUỆ VÀ CÁC RỐI LOẠN NHẬN THỨC KHÁC (Trước đây gọi là hội chứng não thực thể)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn chức năng não tạm thời hoặc lâu dài
- Tổn thương nhận thức ở các mức độ khác nhau: có thể bao gồm giảm tái hiện và trí nhớ gần, mất tập trung chú ý, các hoạt động tâm thần - vận động ngẫu nhiên, ví dụ như địa hình (stereotypy) và những vấn đề về quá trình nhận thức, thường kèm theo ý tưởng loạn thần
- Thường có rối loạn cảm xúc: trầm cảm, lo âu hoặc kích thích
- Rối loạn hành vi có thể gồm những vấn đề như kiểm soát xung động, hành vi tình dục vô thức, suy giảm chú ý, gây gổ và loạn dục phô bày.

Nhận định chung

Vấn đề thực thể có thể là một não tiên phát hoặc là biểu hiện thứ phát của một số rối loạn toàn thân. Tất cả các loạn nhận thức cho thấy mức độ giảm tư duy phụ thuộc vào vị trí thương tổn, tốc độ khởi phát và diễn tiến và khoảng thời gian của tổn thương não. Rối loạn cảm xúc (ví dụ trầm cảm) thường thể hiện như tình trạng bệnh đáng kể. Các rối loạn hành vi có xu hướng thường gặp ở những trường hợp dai dẳng, thường liên quan trực tiếp đến rối loạn nhân cách hoặc khả năng dễ bị tổn thương của hệ thần kinh trung ương do tác dụng phụ của thuốc và không nhất thiết tương quan với rối loạn nhận thức.

Bệnh căn

A. Ngộ độc

Rượu, thuốc an dịu, nhóm bromid các thuốc giảm đau (ví dụ, pentazocin), các thuốc gây ảo giác, các chất kích thích và các dung môi gia dụng.

B. Cai thuốc

Cai rượu, thuốc an thần gây ngủ; các corticosteroid.

C. Tác dụng lâu dài của rượu

Hội chứng Wernicke - Korsacoff.

D. Nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, não do vi khuẩn, virus, nấm, kí sinh trùng hoặc do lao hay giang mai hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn cấp tính hay mạn tính tuỳ thuộc hoàn toàn vào bệnh lí vi sinh vật.

E. Rối loạn nội tiết

Nhiễm độc giáp, nhược giáp, rối loạn chức năng vỏ thượng thận (bao gồm cả bệnh Addison và hội chứng Cushing), u tế bào ưa crom, u đảo Langerhans, hạ đường huyết, cường cận giáp, nhược cận giáp, suy toàn bộ tuyến yên, nhũn toan ceton do đái tháo đường.

F. Rối loạn hô hấp

Giảm oxy huyết, tăng carbon dioxid huyết.

G. Rối loạn chuyển hoá

Rối loạn dịch và điện giải (đặc biệt là giảm natri, magnesi và tăng calci huyết), rối loạn cân bằng acid - base, bệnh gan (bệnh não-gan), suy thận, rối loạn chuyển hoá porphyrin.

H. Thiếu hụt dinh dưỡng

Thiếu hụt vitamin B1 (Beri Beri), vitamin B12 (thiếu máu ác tính), acid folic, acid nicotinic (Pellagra); suy dinh dưỡng protein - năng lượng.

I. Chấn thương

Tụ máu dưới màng cứng, xuất huyết dưới màng nhện, xuât huyết não, hội chứng chấn động.

J. Các rối loạn tim mạch

Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, cơn co thắt mạch máu não, bệnh não do tăng huyết áp, xuất huyết, nghẽn mạch và tắc gián tiếp làm giảm chức năng nhận thức.

K. Khối u tân tạo

Các tổn thương nguyên phát hoặc di căn của hệ thần kinh trung ương, tăng calci huyết do ung thư.

L. Các rối loạn có co giật

Rối loạn chức năng trong cơn, giữa các cơn và sau cơn co giật.

M. Các rối loạn miễn dịch và collagen

Các rối loạn tự miễn bao gồm Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren và AIDS.

N. Các bệnh thoái hoá

Bệnh Alzheimer, bệnh Pick, xơ cứng rải rác, bệnh Parkinson, múa giật Huntington, tràn dịch não áp lực bình thường.

O. Thuốc

Các thuốc kháng tiết cholin, thuốc chống trầm cảm, các tác nhân chẹn thụ thể H_2, digoxin, các salicylat (sử dụng lâu ngày) và nhiều loại thuốc OTC cũng như những thuốc dùng theo đơn khác

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện bệnh nhiều và thay đổi, thường bao gồm những vấn đề về định hướng, chú ý dao động hoặc ngăn mất trí nhớ gần và hồi tưởng, kém thích ứng, cảm xúc không ổn định, thiếu chủ động, giảm khả năng kiểm soát xung động, không giải quyết được những tình huống có vấn đề, trầm cảm ở mức độ nhẹ (vừa) đến bịa chuyện (không chỉ giới hạn ở hội chứng thực thể não do nghiện rượu), thu hẹp hoạt động trí óc, ảo thanh và ảo thị, hoang tưởng. Các dấu hiệu thể lực cũng khác nhau tuỳ theo nguyên nhân. Điện não đồ thường có sóng chậm lan toả trong trạng thái sảng.

A. Mê sảng

Mê sảng (trạng thái lú lẫn cấp tính) là rối loạn chú ý lan toả tạm thời kèm theo ý thức u-ám, thường do các vấn đề toàn thân (ví dụ, thuốc, giảm oxy huyết). Khởi phát thường nhanh. Trạng thái tâm thần thất thường (vào buổi sáng thường khá hơn), kèm theo mất tập trung, và hành vi có chủ định chú ý (trạng thái"hoàng hôn" - ban đêm sảng mức độ nhẹ đến vừa - thường gặp ở những bệnh nhân có sa sút trí tuệ trước đó và có thể bị thúc đẩy nhanh hơn do nằm viện; do thuốc, mất cảm giác, có sự thiếu hụt đáng kể về trí nhớ ngắn hạn và hồi tưởng. Lo âu và kích thích cũng là những hiện tượng thường gặp. Quên về trước (giảm nhớ các sự kiện quá khứ) và quên về sau (không thể hồi tưởng được những sự kiện sau khi bị sảng). Những vấn đề về định hướng kéo theo mất khả năng lưu giữ thông tin. Rối loạn tri giác (thường là ảo thị) và bất ổn tâm thần vận động kèm theo mất ngủ cũng là những hiện tượng thường gặp. Những biến đổi thần kinh tự chủ bao gồm

nhịp tim nhanh, giãn đồng tử và vã mồ hôi. Thời gian kéo dài trung bình là một tuần và hồi phục hoàn toàn ở hầu hết các trường hợp. Sảng có thể cùng tồn tại với sa sút trí tuệ

B. Sa sút trí tuệ (xem thêm chương 3, tập I)

Sa sút trí tuệ đặc trưng bằng tính chất mạn tính và suy giảm có lựa chọn các hoạt động tâm thần. Ở hầu hết các trường hợp, khởi phát âm thầm vài tháng cho đến hàng năm. Sa sút trí tuệ thường tiến triển, hay gặp ở người già, hầu như không hồi phục thậm chí bệnh chính có thể đã được điều trị. Sa sút trí tuệ có thể được phân chia thành hai loại: vỏ và dưới vỏ

Có ba thể sa sút trí tuệ vỏ não: (1) Sa sút trí tuệ thoái hoá (ví dụ bệnh Alzheimer) chiếm khoảng 50 - 60% số trường hợp; (2) Sa sút trí tuệ do vữa xơ động mạch (nhồi máu đa ổ) chiếm 15 - 20% số trường hợp (tỉ lệ này trên thực tế có thể còn thấp hơn do có khuynh hướng lạm dụng chẩn đoán sa sút trí tuệ Alzheimer và (3) thể hỗn hợp hoặc sa sút trí tuệ do các nguyên nhân hỗn hợp chiếm khoảng 15 - 20% số trường hợp. Những ví dụ của sa sút trí tuệ thoái hoá nguyên phát là sa sút trí tuệ Alzheimer (phổ biến nhất) Pick, Creutzfeldt - Jakob và sa sút trí tâm thần Huntington (ít phổ biến).

Trong tất cả các thể, mất kiểm soát xung động (tính dục và ngôn ngữ) thường gặp. Các hoạt động ở mức độ yếu đã làm cho cá nhân rất nhạy cảm với các stress tâm lí và vật lí tối thiểu. Quá trình sa sút trí tuệ phụ thuộc vào nguyên nhân chính, tuy nhiên xu hướng chung là xấu dần đi.

Nhiễm HIV có thể gây rối loạn thần kinh tiên phát (đặc biệt do mất nơron) và các tác động thứ phát do nhiễm khuẩn cơ hội, khối u nhân tạo hoặc các tác dụng của thuốc. Hiện nay, có sự giảm nhẹ các triệu chứng sa sút trí tuệ ở cả giai đoạn sớm và muộn có lẽ là do sớm dùng zidovudin. Xu hướng chung là có biến đổi. Do vậy bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trạng thái thần kinh - tâm thần.

Giả sa sút trí tuệ là thuật ngữ được dùng để chỉ người bệnh trầm cảm có những biểu hiện giống như sa sút trí tuệ. Cơ sở chính để xác định những bệnh nhân này là xu hướng phàn nàn một cách phô trương về những vấn đề trí nhớ của họ hơn là việc họ cố gắng để khắc phục. Họ thường phàn nàn là họ không thể thực hiện được những bài tập nhận thức song với sự khuyến khích khi có thể lại thường làm được.

C. Hội chứng quên

Là rối loạn trí nhớ nhưng không có sảng hoặc sa sút trí tuệ. Hiện tượng này thường liên quan đến sự thiếu hụt thiamin và nghiện rượu. (ví dụ hội chứng Korsakoff). Có giảm sút khả năng thu nhận thông tin mới cũng như nhớ lại những thông tin trước đó.

D. Ảo giác do các chất

Tình trạng này được đặc trưng bởi ảo giác (thường là ảo thanh) dai dẳng, hoặc tái diễn mà không có những triệu chứng thường gặp trong sảng hoặc sa sút trí tuệ. Rượu hoặc các chất gây ảo giác thường là nguyên nhân chính. Trạng thái này không thể xếp vào bất kỳ rối loạn tâm thần nào và nó cũng có thể hồi phục hoàn toàn một cách tự phát.

E. Những thay đổi nhân cách do bệnh lan toả (trước đây gọi là Hội chứng nhân cách thực thể)

Hội chứng này được đặc trưng bằng: cảm xúc không ổn định và mất khả năng kiểm soát xung động kèm theo những biến đổi cơ bản về nhân cách. Các chức năng nhận thức được bảo toàn. Thường gặp hiện tượng kém phù hợp xã hội. Mất hứng thú hoặc không quan tâm tới hậu quả của hành vi. Quá trình này phụ thuộc vào nguyên nhân chính (ví dụ đụng giập thuỳ trán có thể hồi phục hoàn toàn).

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với tâm thần phân liệt và các loạn thần khác; đây là những bệnh dễ bị chẩn đoán nhầm với rối loạn nhận thức do thường kèm theo các triệu chứng loạn thần.

Biến chứng

Nếu không được điều trị kịp thời, ví dụ tụ máu dưới màng cứng, tràn dịch não áp lực thấp các khuyết tật này trở thành mạn tính. Tai nạn thứ phát do hành vi xung động và thích ứng kém cần phải được chú ý thích đáng. Trầm cảm và hành vi xung động thứ phát ít khi dẫn đến ý định tự sát. Thuốc, nhất là thuốc an dịu có thể làm xấu thêm khả năng tư duy và góp phần gây ra các vấn đề đã đề cập ở trên.

Điều trị

(Xem thêm chương 3, tập I)

A. Thuốc

Cần phải xem sảng là một hội chứng rối loạn chức năng não cấp tính, tương tự như suy thận cấp tính. Mục tiêu đầu tiên của điều trị là xác định và điều chỉnh những vấn đề bệnh căn. Việc đánh giá gồm khám thực thể toàn diện như thăm dò những vấn đề về thần kinh, nhiễm khuẩn và giảm oxy huyết. Những xét nghiệm cận lâm sàng thường quy có thể gồm điện giải huyết thanh, glucose huyết thanh BUN, creatinin huyết thanh, các xét nghiệm chức năng gan, chức năng tuyến giáp, các khí huyết động mạch, công thức máu toàn phần, calci, phốt pho, magnesi, vitamin B_{12}, folat huyết thanh, cấy máu, phân tích nước tiểu, xét nghiệm dịch não tuỷ. Việc dừng thuốc có thể làm phức tạp thêm vấn đề (ví dụ các thuốc giảm đau, các corticosteroid, cimetidin, lidocain, các thuốc kháng cholinergic, các thuốc chống trầm cảm hệ thần kinh trung ương, mefloquin). Không nên bỏ qua bất kì một khả năng nào về bệnh thực thể có thể hồi phục. Điện não đồ, CT , MRI, PET và SPECT cũng có thể có giá trị nhất định cho chẩn đoán. Tốt nhất là bệnh nhân được quản lý chặt, không được dùng thuốc trong quá trình làm xét nghiệm. Tuy nhiên có hai chỉ định dùng thuốc đối với trạng thái sảng là kiểm soát hành vi (ví dụ, hành vi không phù hợp) và rối loạn stress chủ quan (ví dụ sợ do ảo giác). Nếu có những chỉ định này thì có thể dùng thuốc. Nếu có dấu vết cai rượu hoặc một chất khác (là nguyên nhân phổ biến gây sảng ở bệnh viện đa khoa) thì có thể chỉ định dùng nhóm benzodiazepin như lorazepam (1 - 2 mg/giờ) ngoài đường tiêu hoá. Nếu có một chút khả năng liên quan đến hội chứng cai thì có thể dùng haloperidol 1 - 10 mg/giờ, nên dùng đường tiêm tĩnh mạch để giảm khả năng xuất hiện tác dụng phụ ngoại tháp. Ngoài thuốc, cần phải tạo môi trường an toàn, dễ chịu, tiện lợi, không có các yếu tố đe doạ và được chăm sóc điều dưỡng hoặc phục vụ chu đáo.

Một khi bệnh cơ bản được xác định và điều trị thì có thể giảm dần các thuốc.

Điều trị hội chứng sa sút trí tuệ bao gồm điều trị triệu chứng ngoại trừ một trường hợp. Do thiếu hụt cholinergic trong bệnh Alzheimer nên nghiên cứu hiện nay tập trung vào những thuốc làm tăng hoạt tính cholinergic (ví dụ tacrin, phosphatidycholin và donepezil). Tacrin (tetrahydro-aminoacridin - TUA) là một chất ức chế cholinesterase có thể hồi phục được dùng để điều trị các thiếu hụt nhận thức ở bệnh Alzheimer. Nhiều nghiên cứu cho rằng tacrin (80 - 160 mg/ngày chia làm 4 lần) có thể cải thiện được hoạt động nhận thức ở 25 - 42 % số bệnh nhân, với liều cao hơn hiệu quả có thể tốt hơn.

Tuy nhiên, không có sự cải thiện đáng kể nào về mặt chức năng cho chủ thể. Nồng độ ALT huyết thanh tăng ở 50 % số bệnh nhân, hầu hết đều trở lại mức bình thường sau khi dừng thuốc. Nhiều bệnh nhân ngừng dùng tacrin do tăng men gan cũng có thể có kết quả tốt trở lại nếu như việc dùng thuốc được kiểm soát cẩn thận. Hiện nay donepezin được dùng như là chất ức chế cholinesterase nhằm cải thiện hoạt động nhận thức và các chức năng ở bệnh Alzheimer mức độ nhẹ và vừa. Nó hầu như ít tác dụng nếu như bệnh tiến triển. Không như tacrin, dùng donepezil chỉ cần một lần/ngày và không cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan, nhìn chung nó được dung nạp tốt. Tác dụng phụ thường thấy là buồn nôn, tiêu chảy và nôn. Người ta cũng cho rằng cả tacrin và donepezin đều không kìm hãm được sự tiến triển của bệnh.

Trạng thái gây gổ và hung bạo trong bệnh hệ thần kinh trung ương có thể giảm bằng cách cho dùng các thuốc chẹn bêta ưa mỡ (ví dụ propanolol, metoprolol) với liều trung bình. Do hệ thống serotonergic tham gia vào trạng thái kích thích nên những thuốc ảnh hưởng đến serotonin đều có một số tác dụng đối với trạng thái gây gổ và kích động. Nhóm này gồm có lithium, trazodon, buspiron và clonazepam. Các chất phong toả dopamin (ví dụ các thuốc an thần kinh như haloperidol), đã được sử dụng trong nhiều năm để điều trị trạng thái gây rối. Một số nghiên cứu mới đây thông báo carbamazepin, liều uống 100 - 400 mg/ngày (nếu cần thì tăng liều từ từ) có thể làm giảm được trạng thái kích động trong bệnh Alzheimer. Đối với cảm xúc không ổn định, trong một số trường hợp,có thể uống imipramin liều thấp (25 mg/ngày, chia làm 3 lần hoặc 1 lần), hoặc fluoxetin (5 - 20 mg/ngày). Trầm cảm cũng thường xuất hiện sớm trong bệnh Alzheimer và đáp ứng với liều thông thường của các thuốc chống trầm cảm, nên dùng thuốc ít có tác dụng phụ (ví dụ, SSRIs và ức chế MAO).

Các thuốc giãn mạch não cũng được dùng nhiều vì người ta cho rằng xơ vữa mạch não và thiếu máu cục bộ là những nguyên nhân cơ bản gây sa sút tâm thần. Mặc dù trong sa sút trí tuệ thoái hoá tiên phát có giảm nhẹ lưu huyết (có thể là hậu quả của rối loạn chính), song cũng chưa có bằng chứng để có thể khẳng định rằng đó là yếu tố chủ yếu trong nhóm rối loạn này hoặc thuốc giãn tĩnh mạch đóng vai trò quan trọng. Các alkaloid ergotoxin (các ergoloid mesylat như Hydergin hay các thuốc khác) đã được nghiên cứu và cho kết quả phức tạp: có tác dụng đối với những trường hợp tự chăm sóc ngoại trú và khí sắc trầm cảm song lại hầu như không đạt được sự tiến bộ

nào trong rối loạn chức năng nhận thức. Điều trị bằng oxy cao áp cũng không tạo ra sự cải thiện đáng kể. Các thuốc kích thích (ví dụ, methylphenidat) không làm thay đổi chức năng nhận thức nhưng lại có thể cải thiện được khí sắc và cảm xúc. Điều này tạo thuận lợi cho những người chăm sóc bệnh nhân.

Nếu cần thiết, phải có những biện pháp hỗ trợ cho bệnh nhân bị giảm sút chức năng giác quan, ví dụ như trợ thính, phẫu thuật đục nhân mắt v.v...

B. Xã hội

Các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ có thể hỗ trợ tốt khi gia đình không có khả năng chăm sóc người bệnh. Mạng lưới như vậy gồm những người và dụng cụ đã quen thuộc, ánh sáng ban đêm, quy trình đơn giản. Tư vấn sẽ giúp cho gia đình đối phó được với các vấn đề và quản lí, chăm sóc bệnh nhân tại gia đình tới mức có thể. Nếu cần biết thêm thông tin, xin qua "Hiệp hội bệnh Alzheimer và các rối loạn liên quan", 70 East Lake Street, Suite 600, Chicago, IL60601. Các dịch vụ tự nguyên bao gồm nội trợ, y tá đến thăm nom, các dịch vụ chăm sóc hoặc quản lí bệnh nhân tại nhà.

C. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi bao gồm những đáp ứng tạo tác (operant) có thể tạo ra các hành vi dương tính, ví dụ, cần chú ý đến những bệnh nhân cố gắng giao tiếp một cách phù hợp, bỏ qua những đáp ứng không phù hợp. Bệnh nhân Alzheimer vẫn có thể học và nhớ được các kĩ năng. Tuy vậy họ lại không thể hồi tưởng được hoàn cảnh đã học những kĩ năng đó.

D. Tâm lí

Các liệu pháp tâm lí hình thức thường không có tác dụng. Thậm chí có thể làm cho tình trạng của bệnh nhân tồi tệ thêm bởi lẽ những liệu pháp này lại tạo thêm gánh nặng cho quá trình nhận thức của bệnh nhân vốn đã bị thu hẹp.

Tiên lượng

Đối với những trường hợp bệnh chính có thể được giải quyết, các chức năng tâm thần trong trạng thái sảng có tiên lượng tốt cho sự hồi phục. Đối với hầu hết các hội chứng sa sút trí tuệ, tiên lượng có xu hướng xấu dần, mặc dù những thuốc mới cũng có ít nhiều tác dụng.

CÁC RỐI LOẠN TÂM THẦN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

(xem thêm chương 3, tập I)

Có ba yếu tố trong quá trình lão hoá là sinh học, xã hội và tâm lí

Những biến đổi **sinh học** phức tạp phụ thuộc vào các đặc điểm di truyền (cha mẹ có tuổi thọ cao thì khả năng con cái cũng có tuổi thọ cao), dinh dưỡng, suy giảm chức năng giác quan như nghe hoặc nhìn, bệnh tật, chấn thương và lối sống. Có sự tương quan rõ rệt giữa mất thính lực và ý tưởng paranoid ở người già (xem hội chứng não thực tổn ở trên). Khi một người lão hoá, những rối loạn tương đối nhẹ hoặc sự kết hợp của các rối loạn có thể gây ra những thiếu hụt về nhận thức và đáp ứng cảm xúc. Nghi bệnh thường là cơ chế bù trừ đối với sự suy giảm chức năng (ví dụ, ám ảnh về chức năng đường ruột).

Các yếu tố **xã hội** xuất phát từ stress, kết nối giữa công việc, gia đình và cộng đồng. Bất kì một lĩnh vực nào trong số này bị đảo lộn cũng đều gây ra hiện tượng "trống trải" và hẫng hụt mà người cao tuổi phải trải qua như cái chết của bạn bè thân thiết, con cái tách riêng, xung quanh trở nên xa lạ hơn. Nghỉ hưu cũng là một sự đảo lộn cơ bản trong cấu trúc cuộc sống vốn đã được thiết lập khá bền vững của mỗi cá nhân. Điều này là stress rất lớn đối với những cá nhân đã tận tuy với công việc, hy sinh một số lợi ích, sở thích khác; sự mất mát đột ngột như vậy tạo ra sự trống vắng không dễ gì bù đắp được. Những trách nhiệm mới, ví dụ, chăm sóc người bạn đời bị sa sút tâm thần càng dễ dẫn đến trầm cảm.

Sự xa lánh **trí tuệ** của người già thường liên quan đến giảm tính tự trọng, cái dựa trên sự bấp bênh về kinh tế của tuổi già kèm theo mất dần tính độc lập, ý thức được ngày càng rõ sự giảm sút về thể lực và tâm trí, cô đơn, sợ cái chết đến gần. Quá trình già thường ít được chấp nhận. Giảm hấp dẫn về thể lực dù là thực tế hay tưởng tượng cũng có khả năng gây chấn thương mà phẫu thuật tạo hình chỉ giảm nhẹ trong một thời gian. Sự hấp dẫn về tình dục và cơ thể cũng tạo ra stress trong lĩnh vực văn hoá, những điều này thật khó đối với một số người chấp nhận sự thay đổi.

Biểu hiện lâm sàng và biến chứng

Hội chứng tâm thần phổ biến nhất ở người già là sa sút trí tuệ (hội chứng não thực thể) với các mức độ khác nhau. Ý tưởng loạn thần (thường là paranoid) có thể cùng tồn tại với sa sút trí tuệ. Ở mức độ nhẹ, người bệnh thường ý thức được các thiếu hụt nhận thức và trở nên trầm cảm, về những mất

mát chức năng hiện hữu đang đe doạ. Trầm cảm sau đó có thể được khuyếch đại biểu hiện suy giảm nhận thức.

Trầm cảm bộc lộ thường có kèm theo những phàn nàn về cơ thể và cũng thường liên quan đến những thay đổi trong cuộc sống (80 % số người trên 65 tuổi thường có những vấn đề về sức khoẻ). Nghiện rượu chiếm khoảng 15 % số bệnh nhân cao tuổi có các triệu chứng tâm thần. Tai nạn do tự sát ở người già cao hơn so với bình thường. Nguyên nhân thường là cô đơn, tuổi tác và những vấn đề bệnh tật. Sự thiếu ánh nắng đủ quang phổ cũng là một yếu tố ở một số bệnh nhân (ví dụ, phải ở trong nhà dưỡng lão). Lo âu, thường liên quan đến bệnh thực thể, càng làm tăng thêm lú lẫn đã có ở những bệnh nhân có rối loạn nhận thức. Sự lạm dụng thuốc ở người cao tuổi - cả sự sao nhãng chăm sóc cơ thể (bị động) và tổn thương thực thể (chủ động) đều cần phải được phát hiện sớm. Bác sĩ phải sớm nhận biết được những vết bầm tím, trầy xước, gãy xương và mệt nhọc. Người già cũng bị hành hạ, lạm dụng nhiều như trẻ em song người khác ít biết được. Do vậy thầy thuốc cũng phải lưu ý vấn đề này

Dùng nhiều thuốc (cả thuốc theo đơn và thuốc mua bán tự do) là nguyên nhân chính dẫn đến tai nạn (thường kèm theo gãy xương đùi) và bệnh tật ở người cao tuổi. Các tổn thương về nhận thức càng tăng lên khi số loại thuốc sử dụng tăng lên. Các thuốc an dịu và kháng tiết cholinergic là những thủ phạm chính (ví dụ, dùng quá mức để giải quyết mất ngủ). Phàn nàn ngày một tăng cũng nhằm mục đích bù trừ và đánh lạc hướng chú ý đối với sự giảm sút các chức năng tâm thần.

Điều trị

A. Xã hội

Xã hội hoá, các hoạt động được tổ chức có kế hoạch, xung quanh đều quen thuộc, tiếp tục các kết quả đã đạt được, tránh cô đơn (có thể là những yếu tố quan trọng nhất) là những biện pháp chính để ngăn ngừa và hạn chế các vấn đề tâm thần ở người cao tuổi. Người bênh cần phải được ở trong môi trường quen thuộc, có các dịch vụ chăm sóc để tránh những thay đổi thói quen đột ngột. Đối với những bệnh nhân không có khả năng tự mình giải quyết các vấn đề, các dịch vụ tại nhà sẽ hỗ trợ họ tiếp tục những hoạt động nội trợ thường ngày; y tá thường xuyên thăm viếng, quản lí và cho dùng thuốc, theo dõi thể lực của họ; những nhóm người cao tuổi giúp duy trì xã hội hoá và giao lưu giữa con người với con người. Ở bệnh viện hay trong các nhà dưỡng lão cũng phải chú ý đến việc sắp xếp bệnh nhân trong một buồng (xen kẽ người tích cực hoạt động với người chậm chạp).

B. Thuốc

Điều quan tâm đầu tiên trong điều trị là đối với những yếu tố có thể phục hồi trong hội chứng sa sút trí tuệ. Một yếu tố dễ bị bỏ qua là tự điều trị, đặc biệt là những thuốc không theo đơn có thể ảnh hưởng đến các hoạt động của người bệnh. Thủ phạm thường là các thuốc kháng histamin, kháng cholinergic và thỉnh thoảng đan xen với lạm dụng rượu.

Bất kì một dấu hiệu loạn thần nào, như ý tưởng paranoid, kích động và hoang tưởng đều đáp ứng rất tốt với liều thấp thuốc chống loạn thần. Uống trifluoperazin 2 - 5 mg/ngày, uống làm một lần hoặc uống fluphenazin 1 - 2 mg /ngày thường làm giảm rõ rệt ý tưởng loạn thần.

Không dùng thuốc gây giảm huyết áp tư thế đứng (dễ gây ra chóng mặt, ngã, gãy xương).

Các thuốc chống trầm cảm (chỉ bằng 1/3 hoặc 1/2 liều so với người trưởng thành) chỉ được sử dụng khi có chỉ định điều trị trầm cảm. Đôi khi có thể sử dụng thuốc kích thích liều nhỏ (ví dụ, methylphenidat, 5 - 30 mg/ngày, chia hai lần uống lúc 7 giờ và buổi trưa) để điều trị chứng vô cảm. Thuốc kích thích có thể làm tăng nhiệt tình để hội nhập vào xã hội và giúp bệnh nhân duy trì những hoạt động trong cuộc sống.

Sử dụng lượng thích hợp rượu hoặc bia nhằm tạo ra sự an dịu nhẹ nhàng là một việc nên làm ở nhà cũng như trong bệnh viện hoặc các cơ sở chăm sóc sức khoẻ người bệnh khác.

C. Hành vi

Do giảm khả năng nhận thức ở người cao tuổi nên phải cần đến các kĩ thuật hành vi đơn giản. Các đáp ứng dương tính đối với những hành vi phù hợp sẽ cổ vũ bệnh nhân lặp lại hành vi mong muốn và thường sẽ bù đắp một phần các khuyết tật trong trí nhớ ngắn hạn và hồi tưởng. Nó cũng góp phần thúc đẩy bệnh nhân tăng cường tham gia vào các hoạt động hội nhập xã hội. Đây là một thành tố hết sức quan trọng bởi lẽ người cao tuổi thường có xu hướng tự xa lánh, do vậy lại càng làm tăng thêm sự cách li và hạn chế các chức năng.

Một điểm nữa cũng cần phải lưu ý là không nên củng cố và cổ vũ những hành vi gây rối bằng cách đáp ứng thoả mãn với nó. Nếu không, đây cũng sẽ là cách phá hỏng hoặc ít nhất là cũng làm xuất hiện dần những hành vi không phù hợp. Ở một khía cạnh khác có thể nhận thấy hành vi quấy rối chỉ là đại diện cho đáp ứng vô hướng đối với tình trạng hẫng hụt và bất lực trong hoạt động. Do vậy cần phải có một chương trình hoạt động định sẵn dành cho người bệnh.

D. Tâm lí

Người bệnh có thể cần sự giúp đỡ trong việc thích ứng với sự thay đổi vai trò và tìm kiếm những mục tiêu và cách nhìn nhận mới. Người cao tuổi mất dần thứ quan trọng nhất - tương lai. Do vậy họ có thể cố gắng bù trừ sự mất mát đó bằng những hoài niệm về quá khứ. Đưa người bệnh tham gia vào liệu pháp tâm lí dựa trên cơ sở ở đây - và - hiện tại sẽ giúp cho họ thích ứng dễ dàng hơn.

NHỮNG VẤN ĐỀ TÂM THẦN LIÊN QUAN ĐẾN NẰM VIỆN VÀ CÁC RỐI LOẠN DO DÙNG THUỐC, DO PHẪU THUẬT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

A. Những vấn đề cấp tính

1. Sảng kèm theo những biểu hiện loạn thần thứ phát sau phẫu thuật hoặc dùng thuốc hoặc kết hợp với tác động của điều trị
2. Lo âu cấp thường liên quan đến việc củng cố tính quên hoặc sợ hãi những vấn đề hiện thời cũng như lo lắng về tương lai.
3. Lo âu như là một khía cạnh nội tại của bệnh tật
4. Phủ định bệnh. Điều này có thể diễn ra trong pha cấp tính hoặc pha sau cấp tính của bệnh.

B. Những vấn đề sau cấp tính

1. Trầm cảm như là một hoạt động hay là sự chấp nhận bệnh, thường liên quan đến sự vô vọng hiện thực hoặc huyễn tưởng về tương lai
2. Những vấn đề về hành vi, thường liên quan đến phủ định bệnh. Trong những trường hợp cực đoan, những vấn đề này có thể thúc đẩy bệnh nhân trốn viện, làm ngược lại chỉ dẫn về y tế

C. Những vấn đề trong quá trình hồi phục

1. Giảm sự hợp tác khi bệnh nhân không thấy có sự cải thiện nào hoặc sự chấp hành không phải là bắt buộc
2. Những vấn đề tái thích ứng với gia đình, công việc và xã hội

Nhận định chung

A. Những vấn đề cấp tính

1. "Loạn thần ở đơn vị chăm sóc tích cực"

Là một trạng thái sảng. Môi trường căng thẳng có thể góp phần làm cho vấn đề xấu thêm. Các yếu tố của đơn vị chăm sóc tích cực bao gồm mất ngủ, tăng kích thích, thông khí cơ học và cách li xã hội. Những nguyên nhân khác gồm những nguyên nhân phổ biến gây sảng và cần phải thăm khám đầy đủ, tích cực (xem phần sảng ở trên)

2. Trạng thái lo âu trước và sau phẫu thuật

Là trạng thái thường gặp song cũng thường bị bỏ qua. Trạng thái lo âu trước phẫu thuật rất phổ biến và chủ yếu là sợ chết (nhiều bệnh nhân ngoại khoa hiểu được ý chí của mình). Bệnh nhân có thể sợ gây mê (điều này được cải thiện bằng trao đổi về việc gây mê trước khi mổ), sợ tính bí ẩn của phòng mổ và sợ rằng mổ cũng có thể không giải quyết được vấn đề bệnh tật. Những sự sợ hãi đó thường làm cho bệnh nhân trì hoãn đi khám bệnh có thể dẫn đến phẫu thuật sớm hơn và giảm bớt cơ hội điều trị thành công.

Đối lập với nhóm trên là nhóm những người ưa phẫu thuật. Đó là những người đề nghị được mổ để giải thoát khỏi các stress dồn dập trong cuộc sống. Cũng khó phân loại những bệnh nhân đa phẫu thuật. Động cơ phẫu thuật có thể là do tính ác kỉ, áp lực của xã hội (ví dụ, phẫu thuật nâng ngực), tự buộc tội vô thức, thống dâm, ý đồ dùng bệnh tật để duy trì mối quan hệ với thành viên trong gia đình, rối loạn dạng cơ thể và rối loạn sơ đồ cơ thể (ám ảnh rằng một phần cơ thể bị biến dạng). Cũng có nhiều nguyên nhân riêng lẻ khác như ý định làm nhẹ các cơn đau và lối sống hầu như chỉ dành riêng cho định hướng y học với tất cả nguy cơ cần phải nỗ lực.

Trạng thái lo âu sau phẫu thuật thường liên quan đến những cơn đau, các thủ thuật điều trị, mất sơ đồ cơ thể. Những vấn đề đau cấp tính cũng rất khác so với rối loạn đau dai dẳng (xem phần "Các rối loạn đau dai dẳng" ở trên); đau cấp tính dễ dàng xử trí bằng thuốc giảm đau (xem chương 1). Sự thay đổi trong sơ đồ cơ thể, ví dụ phẫu thuật cắt cụt, phẫu thuật tạo hình cơ quan sinh dục, phẫu thuật cắt bỏ vú thường làm tăng những lo lắng về mối quan hệ với những người khác.

3. Những vấn đề do thầy thuốc

Thường liên quan tới các thuốc, các biến chứng của các thủ thuật chẩn đoán và điều trị và những hành vi thiếu thiện cảm, lạnh lùng của đội ngũ nhân viên y tế. Sử dụng nhiều thuốc cũng thường là một yếu tố. Bệnh nhân có những vấn đề chưa được chẩn đoán là người có nguy cơ cao. Họ rất mong có được sự giải toả căng thẳng và họ tìm kiếm một quy trình chẩn đoán nhanh hơn và cùng với nó là nguy cơ tai biến cũng cao hơn. Những bệnh nhân và gia đình đang bị bối rối thường cũng hay đòi hỏi. Những yêu cầu quá mức như vậy phần lớn xuất phát từ trạng thái lo âu. Đối với những hành vi như vậy, tốt nhất là phải bình tĩnh, nhẹ nhàng và có chừng mực.

B. Những vấn đề sau cấp tính

1. Nằm viện kéo dài

Thường là những vấn đề lẻ tẻ ở một số đơn vị điều trị nhất định, ví dụ các đơn vị bỏng, các dịch vụ chỉnh hình,khu điều trị lao. Những vấn đề cấp tính của bệnh nhân bị bỏng nặng được bàn trong chương 21. Các vấn đề thường là những khó khăn về hành vi liên quan tới nằm viện dài ngày và những thủ thuật cần thiết. Ví dụ, trong các đơn vị bỏng, đau là vấn đề chính và thêm vào đó là trạng thái lo âu về các thủ thuật. Rất hay xẩy ra các cuộc tranh cãi với nhân viên về thuốc giảm đau hoặc những đặc quyền trong buồng bệnh. Một số bệnh nhân cảm thấy không hài lòng về những hành vi dạng trẻ con hay sự lệ thuộc của mình. Đội ngũ nhân viên phải thống nhất được quan điểm của mình đối với bệnh nhân nhằm tạo ra không khí êm ả trong buồng bệnh

Phủ định bệnh cũng có thể có ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Sự can thiệp của những người có uy tín (ví dụ, thanh tra lao động trực tiếp), có thể giúp bệnh nhân chấp nhận điều trị và xoá bỏ thái độ phủ định.

2. Trầm cảm

Cũng thường xuất hiện trong giai đoạn này. Các thuốc điều trị (ví dụ, các corticosteroid) cũng có thể là một yếu tố. Trầm cảm có thể làm tăng thêm tính kích thích và giận dữ. Trầm cảm nặng có thể dẫn đến chán ăn và làm phức tạp thêm quá trình lành bệnh và cân bằng chuyển hoá. Cũng trong giai đoạn này, vấn đề mất hài hoà cơ thể cũng nảy sinh - tăng thêm khả năng sống sót đã làm cho bệnh nhân quan tâm nhiều hơn tới hoạt động và phong độ trong tương lai

C. Những vấn đề trong quá trình phục hồi

1. Lo âu

Về sự quay trở lại môi trường sau điều trị thường gây ra tâm trạng không hài lòng với tư thế bị phụ thuộc. Gia tăng các biến chứng và khả năng chịu đựng của nhân viên y tế một lần nữa lại được thử thách. Lo âu xuất hiện trong giai đoạn này dễ được giải quyết hơn so với những vấn đề về hành vi trước đây.

2. Thích ứng sau khi ra viện

Thường có liên quan đến mức độ nặng của các thiếu hụt và việc sử dụng phương thức điều trị ngoại trú (ví dụ, lí liệu pháp, các chương trình phục hồi, điều trị tâm thần ngoại trú). Một số bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng stress sau sang chấn (ví dụ, từ vết thương hoặc thậm chí từ những cách điều trị cần thiết). Thiếu sự theo dõi thích hợp càng dễ làm tăng thêm trầm cảm ở những bệnh nhân cảm thấy ít tiến triển tốt và có thể có ý nghĩ "đầu hàng". Tái hội nhập với công việc, nỗ lực giáo dục và xã hội có thể chậm. Cuộc sống đơn giản song cũng có thể rất khó khăn đối với người có cơ thể không hoàn chỉnh, có khuyết tật hoặc mất quyền công dân.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng xuất hiện ở những bệnh nhân này cũng giống như các triệu chứng đã bàn ở từng phần trên của chương này. Ví dụ, hội chứng não thực thể, rối loạn thích ứng và stress, lo âu và trầm cảm. Những vấn đề về hành vi có thể bao gồm cả sự thiếu hợp tác, tăng phàn nàn, đòi hỏi về thuốc, quấy rối tình dục đối với y tá, đe doạ trốn viện và những dấu hiệu chống đối điều trị. Cấu trúc nhân cách của bệnh nhân là yếu tố cơ bản trong cách thức đối phó (ví dụ, đối với những người bị cưỡng chế thì hay do dự, những người có nhân cách kiểu Hysteria thì cũng dễ có những hành vi kịch tính).

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải loại trừ sảng và sa sút trí tuệ (bao gồm cả những trường hợp liên quan đến HIV và lạm dụng thuốc) bởi lẽ những trạng thái này lại cũng hay có những triệu chứng giống với lo âu trầm cảm hoặc loạn thần. Rối loạn nhân cách có từ trước khi nằm viện cũng thường là cơ sở của các vấn đề hành vi nhưng đặc biệt là xử trí các vấn đề

Biến chứng

Nằm viện kéo dài làm tăng chi phí, làm xấu đi quan hệ thầy thuốc - người bệnh và làm tăng thêm khả năng xuất hiện bệnh do thầy thuốc và những vấn đề động chạm tới pháp luật. Bên cạnh đó nó cũng còn làm tăng thêm những vấn đề về điều trị sau khi nằm viện.

Điều trị

A. Thuốc

Điều quan trọng nhất là chỉ nên một bác sĩ theo dõi và điều trị. Bác sĩ này là người bệnh nhân đã tin tưởng và có khả năng giám sát được các tiếp cận đa điều trị (xem thêm phần "Các rối loạn dạng cơ thể" ở trên). Trong những vấn đề cấp tính, cần phải chú ý đến sự cân bằng chuyển hoá, cai rượu và sử dụng thuốc trước đó - thuốc theo đơn, thuốc gây tiêu khiển, thuốc mua bán tự do (OTC). Giấc ngủ và thuốc giảm đau phù hợp cũng quan trọng để ngăn ngừa sảng. Hầu hết các thầy thuốc đều thống nhất ở điểm là cần phải phát hiện sớm bệnh nhân có kiểu nhân cách ưa phẫu thuật. Phẫu thuật chỉnh hình là nguy cơ đặc biệt. Tư vấn phù hợp có thể giúp xác định một số vấn đề và làm giảm nhẹ chúng.

Trạng thải lo âu sau phẫu thuật có thể được giải quyết bởi sự quan tâm, chú ý của bác sĩ phẫu thuật. Nhân viên y tế phụ trợ không thể làm giảm nhẹ được trạng thái lo âu do trong con mắt người bệnh, họ chưa phải là những người có trách nhiệm. Chỉ khi bác sĩ động viên, giải thích thì người bệnh mới thực sự yên tâm. Việc sử dụng thuốc giảm đau theo phương châm "chỉ khi cần" vô tình tạo ra gánh nặng không công bằng cho y tá. Do vậy "giảm đau do bệnh nhân kiểm soát" có thê cải thiện được việc kiểm soát triệu chứng đau, giảm lo âu và giảm thiểu tác dụng phụ (xem chương 1)

Trầm cảm cũng phải được phát hiện sớm. Nếu nặng, phải sử dụng thuốc chống trầm cảm (xem phần thuốc chống trầm cảm). Để hạ thấp mức độ lo âu có thể sử dụng một cách sáng tạo thuốc giải lo âu. Dùng thuốc không cần thiết lại càng củng cố ấn tượng của bệnh nhân rằng đây chắc chắn là bệnh nặng hoặc thuốc có thể là không cần thiết.

B. Tâm lí

Phải chuẩn bị tâm lí cho bệnh nhân và gia đình rằng cái gì sẽ tới. Điều này bao gồm cả đơn vị mà bệnh nhân sẽ nằm điều trị; những thủ thuật phải thực hiện và những thay đổi sơ đồ cơ thể do phẫu thuật nếu có. Việc nhắc lại

sẽ làm cho bệnh nhân hiểu rõ hơn. Đội ngũ y tá cần phải sẵn sáng giúp đỡ, bởi lẽ bệnh nhân thường thổ lộ với y tá chứ không với bác sĩ, vì những kém hiểu biết của mình.

Phủ định bệnh thường kéo theo chống đối điều trị. Điều này cần phải được giải quyết cùng với các thành viên khác trong gia đình (giúp bệnh nhân đối mặt với hiện thực của hoàn cảnh) trong những buổi phỏng vấn ngắn (để củng cố). Vấn đề lệ thuộc do nằm viện quá lâu có thể được giải quyết bằng cách tập trung vào những thay đổi sẽ đến với bệnh nhân sau khi ra viện. Những cá nhân có uy tín, là giáo viên, nhà tư vấn nghề nghiệp, bác sĩ vật lý trị liệu. Các thách thức phải được giải quyết từng bước, mang tính hiện thực và thực tế.

Trầm cảm cũng thường liên quan đến việc chấm dứt sự hỗ trợ quen thuộc khi nằm viện. Do vậy, bác sĩ điều trị ngoại trú và nhà tư vấn phải giúp đỡ làm hạn chế những ảnh hưởng đó. Một số ảnh hưởng có thể được giải quyết bằng cách có sự tham gia của cả bệnh nhân và gia đình, khắc phục các biểu hiện của trầm cảm để giúp ngăn ngừa bệnh nhân giả bộ vai trò của một kẻ yếu ốm (tình trạng tàn phế).

Luôn phải chú ý đến tự sát khi bệnh nhân phải đối mặt với sự tuyệt vọng. Lòng chân thành, tinh thần động viên sẽ giúp bệnh nhân đủ sức chống đỡ, vượt qua khó khăn của giai đoạn cần cố gắng này.

C.Hành vi

Giảm cảm ứng trước có thể làm giảm thiểu trạng thái lo âu về những thủ thuật y học. Kĩ thuật "nhắc lại" cũng có thể được thực hiện nhằm củng cố những thông tin được giải thích bằng lời. Có thể tăng cường sự hợp tác trong giai đoạn cấp tính bằng cách sử dụng những củng cố hợp lí, ví dụ ý ta được yêu mến hoặc thành viên trong gia đình được quý nhất. Những tác nhân củng cố dương tính như vậy thậm chí vẫn tác dụng hơn ở giai đoạn sau cấp tính, khi bệnh nhân tỏ rõ sự phản đối các thủ thuật dường như vô tận (ví dụ, cắt bỏ mô hoại tử, cưa vết bỏng).

Những hoàn cảnh đặc biệt (ví dụ, phụ thuộc tâm lí vào máy thở), có thể được điều chỉnh bằng cai dần với tác nhân củng cố dương tính(ví dụ, xem băng bộ phim yêu thích khi tách bỏ máy thở). Cần phải sử dụng các kĩ thuật hành vi một cách tối ưu, tích cực để củng cố tối đa.

Kĩ thuật thư giãn và phân tán chú ý cũng có thể được sử dụng để phong toả các tác dụng phụ của những cách điều trị cần thiết (ví dụ, buồn nôn khi dùng hoá trị liệu chống ung thư).

D.Xã hội

Sự thay đổi môi trường đòi hỏi phải thích ứng. Do bệnh tật, việc nhập viện nằm điều trị dễ dàng hơn so với xuất viện. Có thể tái hoà nhập với xã hội là một công việc khó khăn. Trong một số trường hợp, gia đình lại là một ảnh hưởng âm tính. Việc đánh giá trước khi xuất viện cần phải được thực hiện đồng thời với cân nhắc khả năng gia đình đã có thể tiếp nhận những thay đổi về cơ thể và tâm thần của người bệnh hay chưa. Làm việc với gia đình trong khi bênh nhân vẫn ở giai đoạn cấp tính có thể báo trước sự thuyên chuyển bệnh nhân thành công sau này.

Sự phát triển cuộc sống xã hội mới có thể được dễ dàng hơn nếu như có sự giúp đỡ của các tổ chức tự lập khác nhau (ví dụ câu lạc bộ những người đau dạ dày). Chia sẻ khó khăn với người khác có cùng cảnh ngộ sẽ làm nhẹ nhàng hơn. Khi người bệnh trở lại với xã hội, với cuộc sống mà có thể hoàn toàn khác so với trước khi bị bệnh.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt đối với tất cả những bệnh nhân có các tình trạng ngoại và nội khoa có thể. Tuy nhiên cũng cần lưu ý đối với những bệnh nhân có mất chức năng nặng có thể ảnh hưởng đến những khả năng về nghề nghiệp, học tập hoặc xã hội, đặc biệt đối với những trường hợp bệnh tiến triển và có thể đe doạ tính mạng.

Nội tiết 9

Paul A. Fizgerald;
ThS. Vũ Bích Nga; ThS. Nguyễn Quang Bẩy

Các hormon có tác dụng bằng cách tác động vào các receptor trên bề mặt tế bào (loại hormon catecholamin và peptid) hoặc tác động ở bên trong tế bào (loại hormon steroid và hormon tuyến giáp). Khi thiếu hụt hoặc tăng quá mức các tác dụng của hormon đều gây nên rối loạn về nội tiết.

CÁC BIỂU HIỆN THƯỜNG GẶP TRONG BỆNH NỘI TIẾT

Béo phì

Béo phì là bệnh thường gặp nhưng hiếm khi tìm thấy nguyên nhân về nội tiết mà thường là do các nguyên nhân khác. Đa số người béo phì không thừa nhận là do họ ăn nhiều. Ít hoạt động thể lực đôi khi cũng gây tăng cân. Tuổi cao cũng có vai trò trong việc gây béo phì, người trưởng thành ở độ tuổi 20-63 tăng trung bình 0,1 kg/m^2/năm. Di truyền là yếu tố quan trọng nhất gây béo phì, các nghiên cứu ở những người sinh đôi đã chứng minh rằng khoảng 70% những người béo phì là do yếu tố di truyền.

Gen gây béo (*gen ob*) sản xuất ra leptin, một cytokin do các tế bào mỡ tiết ra nhằm đối phó với việc cất giữ chất mỡ. Khi một người béo lên, leptin sẽ tác động lên vùng dưới đồi để gây chán ăn và tăng tốc độ chuyển hóa cơ thể. Khi gầy đi, bài tiết leptin giảm xuống làm tăng cảm giác thèm ăn và làm giảm tốc độ chuyển hóa. Ở người béo phì, các tế bào mỡ tiết nhiều leptin làm tăng mức leptin trong huyết thanh lên khoảng 4 lần so với người không béo. Điều này chỉ ra rằng nguyên nhân chính gây béo phì là do sự mất nhạy cảm tương đối của não với leptin.

Có nhiều bệnh nội tiết gây béo phì. Hội chứng Cushing gây béo trung tâm (do tập trung mỡ trong ổ bụng) với các chi nhỏ tương đối; những bệnh nhân này thường có mặt tròn (mặt trăng), đỏ với các ụ mỡ nổi lên ở thượng đòn và vùng gáy (ụ trâu). Nghiện rượu gây cường cortisol và cũng gây hội chứng tương tự. Suy giáp đôi khi gây tăng cân nhẹ do phù và tích lũy mỡ còn cường

giáp cũng có thể gây tăng cân nhẹ do ăn nhiều. U tụy tiết quá nhiều insulin gây hạ đường huyết và ăn nhiều bù trừ. Thiếu hụt hormon thường gây béo nhẹ ở cả người lớn và trẻ em.

Liệu pháp thay thế estrogen và dùng thuốc tránh thai uống có estrogen gây tăng cân vừa phải. Điều trị insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ2 thường làm nặng thêm tình trạng béo phì.

Béo phì có thể đi kèm với các rối loạn khác như là một phần của nhiều hội chứng. Hội chứng X (béo phì trung tâm, đái tháo đường và tăng huyết áp) có 50% trường hợp là di truyền. Trong hội chứng buồng trứng đa nang có sự kết hợp béo phì với không rụng trứng, vô kinh, các nang ở buồng trứng và rậm lông. Các tổn thương vùng dưới đồi có thể gây béo phì nặng và đau đầu, ngủ lịm, trầm cảm, đái tháo nhạt và nhược năng tuyến yên. Béo phì bẩm sinh có thể do một số hội chứng ít gặp như béo phì dưới đồi và béo phì suy sinh dục do giảm các hormon hướng sinh dục.

Gầy sút tự nhiên

Đái tháo đường kiểm soát không tốt có thể gây gày sút, ăn nhiều, uống nhiều và đái nhiều. Nhiễm toan ceton do đái tháo đường và thiểu năng thượng thận (do thiếu ACTH của tuyến yên hoặc do bệnh Addison) có thể bị chán ăn và buồn nôn. Các bệnh nhân đái tháo nhạt nặng cũng có thể bị sụt cân còn các bệnh nhân cường giáp có gày sút mặc dù tăng cảm giác thèm ăn. Một số bệnh nhân suy giáp bị sụt cân do giảm cảm giác thèm ăn. Bệnh nhân hội chứng Cushing lại có thể bị sụt cân do teo cơ.

Cần chẩn đoán phân biệt gày sút tự nhiên với gày sút do nhiều bệnh không phải nội tiết khác (xem chương 1, tập I). Chán ăn là tác dụng phụ thường gặp của điều trị thuốc hoặc tia xạ và cũng có thể thấy ở bệnh nhân tăng urê huyết, AIDS và nhiều bệnh tiêu hóa khác. Các bệnh ác tính hay gây chán ăn và suy kiệt, bệnh lao có thể gây sụt cân ngay cả ở giai đoạn tiềm tàng. Bệnh nhân suy hô hấp mạn đôi khi cũng bị sụt cân. Các bệnh tâm thần làm giảm cảm giác thèm ăn như trầm cảm hoặc rối loạn cảm xúc kích động, căng trương lực cơ và chứng chán ăn tâm thần.

Bất thường về màu sắc hoặc sắc tố da

Tăng nhiễm sắc tố da (sạm da) thường gặp ở các bệnh có tăng ACTH như bệnh Addison. Nó có thể rất rõ sau khi bệnh nhân bị cắt tuyến thượng thận cả hai bên để điều trị bệnh Cushing (hội chứng Nelson). Có thai hoặc dùng

thuốc tránh thai đường uống có thể gây sạm da cân xứng ở môi trên, trán hoặc gò má và được coi là chứng rám da (chloasma). Các bệnh không do nội tiết như bệnh sprue, lắng đọng sắt mạn tính, dùng chlorpromazin kéo dài, ngộ độc arsen và suy dinh dưỡng nặng cũng có thể bị sạm da.

Chứng dày lớp gai đen (acanthosis nigricans) với biểu hiện da vùng cổ và các nếp gấp trên cơ thể dày, nhẵn và có màu nâu (màu cà phê sữa). Nó có thể đi kèm với hội chứng kháng insulin nặng typ A (gặp ở phụ nữ có suy buồng trứng và rậm lông) hoặc typ B (tự miễn). Nó cũng có thể có tính chất gia đình hoặc phối hợp với béo phì, to đầu chi, bệnh tuyến giáp hoặc buồng trứng đa nang. Chứng gai đen xuất hiện ở người trên 40 tuổi thường là biểu hiện của bệnh ác tính.

Những bệnh nhân u xơ thần kinh (neurofibromatosis) có thể có những nốt tàn nhang và mảng da màu cà phê sữa với bờ viền nhẵn. Khoảng 5% các bệnh nhân này có phối hợp với u tủy thượng thận.

Những bệnh nhân hội chứng McCune- Albright có mảng da màu cà phê sữa nhưng bờ viền không đều, kèm theo nhiều bất thường về xương và nội tiết.

Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis) có thể gây tăng sắc tố da màu đồng đen kèm theo với các rối loạn về nội tiết như đái tháo đường.

Vú to nam giới

Vú to nam giới là tình trạng các tuyến vú ở nam giới nở to, có thể đau khi chạm vào và thường là chỉ một bên không đối xứng. Cần phân biệt với các u vú và khối mỡ vùng vú ở người béo phì.

Thường gặp vú to thời kỳ dậy thì, đặc trưng bởi sự nở to hình đĩa của mô tuyến vú xuống phía dưới quầng vú khoảng 2- 3 cm và thường tự xẹp xuống trong vòng 1 năm. Vú to nam giới cũng thường gặp ở người già, đặc biệt khi có kèm tăng cân. Vú to nam giới có thể là dấu hiệu đầu tiên của một bệnh nghiêm trọng như u tinh hoàn.

Có rất nhiều nguyên nhân gây vú to nam giới (bảng 9-1). Dựa vào tiền sử và thăm khám lâm sàng thường sẽ phát hiện được nguyên nhân của vú to. Hỏi kỹ tiền sử dùng thuốc là cực kỳ quan trọng. Một thanh niên có vú to nhẹ hoặc một nam giới bị ung thư tiền liệt tuyến điều trị bằng diethylstilbestrol thì không cần thăm khám gì thêm. Luôn luôn phải kiểm tra xem có u tinh hoàn không. Tinh hoàn nhỏ và chắc là đặc trưng của hội chứng Klinefelter. Các đặc điểm của người bị hoạn, các dấu hiệu của bệnh gan hoặc tuyến giáp to trong bệnh Graves cũng rất có giá trị chẩn đoán.

Đa tiết sữa (galactorrhea)

Đa tiết sữa là sự tiết sữa xảy ra ngoài thời kỳ cho con bú. Ở nhiều phụ nữ đã sinh đẻ có thể tiết ra một lượng nhỏ sữa ở núm vú nhưng ít gây ảnh hưởng gì. Ngoài màu trắng như sữa bình thường có thể có nhiều màu khác. Bệnh nhân đa tiết sữa cần được thăm khám cẩn thận nếu tiết sữa nhiều hoặc xảy ra ở phụ nữ chưa sinh đẻ lần nào hoặc nó đi kèm với vô kinh, đau đầu, bất thường về thị trường hoặc có triệu chứng của bệnh toàn thân.

Việc đánh giá nên bắt đầu bằng đo prolactin huyết thanh. Nếu thấy tăng kéo dài thì cần thăm khám kỹ thêm để xác định nguyên nhân (bảng 9- 4). Tiến hành chụp cộng hưởng từ tuyến yên và vùng dưới đồi cho các bệnh nhân không có thai mà prolactin huyết thanh trên 200 mg/dl kèm theo có đau đầu, thị trường thu hẹp và những phụ nữ có tăng prolactin kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng. Đa tiết sữa có thể không có tăng prolactin huyết thanh (vô căn). Dù do bất cứ nguyên nhân gì thì đa tiết sữa cũng có thể giảm bớt khi điều trị bằng bromocriptin hoặc cabergolin.

Bất lực và giảm tình dục ở nam giới

Rối loạn cường dương là một vấn đề thường gặp. Các nguyên nhân quan trọng gồm các yếu tố có căn nguyên tâm thần và các bất thường về nội tiết, mạch máu hoặc thần kinh. Suy sinh dục dù do bất kỳ nguồn gốc nào (bảng 9-14) cũng có giảm tình dục và rối loạn cường dương. Nó cũng có thể là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của một bệnh gây tăng prolactin máu (bảng 9-4). Các nguyên nhân nội tiết khác bao gồm cường giáp, bệnh Addison và to đầu chi. Chứng bất lực ở bệnh nhân đái tháo đường có thể do giảm dòng máu đến dương vật hoặc bệnh lý thần kinh tự động. Bệnh lý mạch máu là một nguyên nhân thường gặp gây bất lực ở người già. Bất lực đi kèm chứng đau cách hồi ở chân (do tổn thương mạch máu) gặp trong hội chứng Leriche.

Nhiều loại thuốc được biết là có thể gây bất lực ở nhiều mức độ khác nhau (bảng 9-2). Các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (như fluoxetin) gây giảm tình dục. Các chất đó và clomipramin còn gây chậm xuất tinh.

Viagra (sildenafil uống) có tác dụng điều trị chứng bất lực vô căn hoặc do nguyên nhân thần kinh. Nó không có tác dụng ở nam giới bị thiểu năng mạch máu dương vật. Việc thăm khám và điều trị rối loạn cường dương được đề cập đến ở chương 6.

Bảng 9-2. Các thuốc gây liệt dương

Rượu	Leuprolid
Amphetamin	Methadon
Kháng histamin	Methyldopa
Barbiturat	Metoclopramid
Chẹn beta	Ức chế men monoamin oxidase
Butyrophenon	Thuốc ngủ gây nghiện
Carbamazepin	Phenothiazin
Cimetidin	An thần
Clonidin	Spironolacton
Cocain	Thiazid
Guanethidin	Chống trầm cảm ba vòng
Ketoconazol	

Tật tinh hoàn ẩn

Khoảng 20% trẻ trai đẻ non và 3- 6% trẻ trai đẻ đủ tháng không có một hoặc cả hai tinh hoàn ở bìu lúc được sinh ra. Ở 1- 2% trẻ trai trên 1 tuổi có tinh hoàn ẩn nhưng cần phải phân biệt với tinh hoàn co lên vì trong trường hợp này không cần phải điều trị. Tinh hoàn ẩn nên được điều trị trước 18-24 tháng tuổi nhằm làm giảm nguy cơ vô sinh (có thể lên tới 75% nam giới bị tinh hoàn ẩn cả hai bên và 50% nam giới bị một bên). Tuy nhiên không rõ là liệu việc cố định tinh hoàn sớm có thể cải thiện được tối đa khả năng sinh sản hay không. Nhiều bệnh nhân dù đã được cố định tinh hoàn vẫn bị suy sinh dục.

Tỷ lệ tối đa bị ung thư tinh hoàn ở người bình thường là khoảng 0,002%, ở trẻ bị tinh hoàn ẩn là 0,06% và lên tới 5% ở bệnh nhân có tinh hoàn nằm trong ổ bụng.

Thủ thuật cố định tinh hoàn làm giảm được nguy cơ ung thư nếu được thực hiện trước 10 tuổi. Thủ thuật này không làm tăng khả năng phát hiện cũng như không đóng góp vào việc điều trị ung thư nên thường không áp dụng phương pháp điều trị này cho người trưởng thành. Ở những người đã dậy thì, cắt bỏ tinh hoàn trong ổ bụng là phương pháp điều trị tối ưu.

Đau xương và gãy xương bệnh lý

Gãy xương bệnh lý ở người trẻ tuổi gặp trong bệnh giòn xương hay tạo xương bất toàn (osteogenesis imperfecta) (có thể có dấu hiệu củng mạc màu

Đa tiết sữa (galactorrhea)

Đa tiết sữa là sự tiết sữa xảy ra ngoài thời kỳ cho con bú. Ở nhiều phụ nữ đã sinh đẻ có thể tiết ra một lượng nhỏ sữa ở núm vú nhưng ít gây ảnh hưởng gì. Ngoài màu trắng như sữa bình thường có thể có nhiều màu khác. Bệnh nhân đa tiết sữa cần được thăm khám cẩn thận nếu tiết sữa nhiều hoặc xảy ra ở phụ nữ chưa sinh đẻ lần nào hoặc nó đi kèm với vô kinh, đau đầu, bất thường về thị trường hoặc có triệu chứng của bệnh toàn thân.

Việc đánh giá nên bắt đầu bằng đo prolactin huyết thanh. Nếu thấy tăng kéo dài thì cần thăm khám kỹ thêm để xác định nguyên nhân (bảng 9- 4). Tiến hành chụp cộng hưởng từ tuyến yên và vùng dưới đồi cho các bệnh nhân không có thai mà prolactin huyết thanh trên 200 mg/dl kèm theo có đau đầu, thị trường thu hẹp và những phụ nữ có tăng prolactin kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng. Đa tiết sữa có thể không có tăng prolactin huyết thanh (vô căn). Dù do bất cứ nguyên nhân gì thì đa tiết sữa cũng có thể giảm bớt khi điều trị bằng bromocriptin hoặc cabergolin.

Bất lực và giảm tình dục ở nam giới

Rối loạn cường dương là một vấn đề thường gặp. Các nguyên nhân quan trọng gồm các yếu tố có căn nguyên tâm thần và các bất thường về nội tiết, mạch máu hoặc thần kinh. Suy sinh dục dù do bất kỳ nguồn gốc nào (bảng 9-14) cũng có giảm tình dục và rối loạn cường dương. Nó cũng có thể là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của một bệnh gây tăng prolactin máu (bảng 9-4). Các nguyên nhân nội tiết khác bao gồm cường giáp, bệnh Addison và to đầu chi. Chứng bất lực ở bệnh nhân đái tháo đường có thể do giảm dòng máu đến dương vật hoặc bệnh lý thần kinh tự động. Bệnh lý mạch máu là một nguyên nhân thường gặp gây bất lực ở người già. Bất lực đi kèm chứng đau cách hồi ở chân (do tổn thương mạch máu) gặp trong hội chứng Leriche.

Nhiều loại thuốc được biết là có thể gây bất lực ở nhiều mức độ khác nhau (bảng 9-2). Các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (như fluoxetin) gây giảm tình dục. Các chất đó và clomipramin còn gây chậm xuất tinh.

Viagra (sildenafil uống) có tác dụng điều trị chứng bất lực vô căn hoặc do nguyên nhân thần kinh. Nó không có tác dụng ở nam giới bị thiểu năng mạch máu dương vật. Việc thăm khám và điều trị rối loạn cường dương được đề cập đến ở chương 6.

Bảng 9-2. Các thuốc gây liệt dương

Rượu	Leuprolid
Amphetamin	Methadon
Kháng histamin	Methyldopa
Barbiturat	Metoclopramid
Chẹn beta	Ức chế men monoamin oxidase
Butyrophenon	Thuốc ngủ gây nghiện
Carbamazepin	Phenothiazin
Cimetidin	An thần
Clonidin	Spironolacton
Cocain	Thiazid
Guanethidin	Chống trầm cảm ba vòng
Ketoconazol	

Tật tinh hoàn ẩn

Khoảng 20% trẻ trai đẻ non và 3- 6% trẻ trai đẻ đủ tháng không có một hoặc cả hai tinh hoàn ở bìu lúc được sinh ra. Ở 1- 2% trẻ trai trên 1 tuổi có tinh hoàn ẩn nhưng cần phải phân biệt với tinh hoàn co lên vì trong trường hợp này không cần phải điều trị. Tinh hoàn ẩn nên được điều trị trước 18-24 tháng tuổi nhằm làm giảm nguy cơ vô sinh (có thể lên tới 75% nam giới bị tinh hoàn ẩn cả hai bên và 50% nam giới bị một bên). Tuy nhiên không rõ là liệu việc cố định tinh hoàn sớm có thể cải thiện được tối đa khả năng sinh sản hay không. Nhiều bệnh nhân dù đã được cố định tinh hoàn vẫn bị suy sinh dục.

Tỷ lệ tối đa bị ung thư tinh hoàn ở người bình thường là khoảng 0,002%, ở trẻ bị tinh hoàn ẩn là 0,06% và lên tới 5% ở bệnh nhân có tinh hoàn nằm trong ổ bụng.

Thủ thuật cố định tinh hoàn làm giảm được nguy cơ ung thư nếu được thực hiện trước 10 tuổi. Thủ thuật này không làm tăng khả năng phát hiện cũng như không đóng góp vào việc điều trị ung thư nên thường không áp dụng phương pháp điều trị này cho người trưởng thành. Ở những người đã dậy thì, cắt bỏ tinh hoàn trong ổ bụng là phương pháp điều trị tối ưu.

Đau xương và gãy xương bệnh lý

Gãy xương bệnh lý ở người trẻ tuổi gặp trong bệnh giòn xương hay tạo xương bất toàn (osteogenesis imperfecta) (có thể có dấu hiệu củng mạc màu

xanh da trời). Triệu chứng đau do cong xương và giả gãy xương gợi ý có bệnh còi xương hoặc nhuyễn xương. Các bệnh nhân có đau xương và tăng calci máu cần tìm xem có bị cường cận giáp hoặc bệnh ác tính không. Đau lưng hoặc gãy xương bệnh lý ở nam giới và phụ nữ bị suy sinh dục gợi ý có thể bệnh nhân bị loãng xương. Điều trị bằng calcitonin cho các bệnh nhân này có thể làm giảm đau. Điều trị hormon sinh dục thay thế và alendronat để phòng ngừa gãy xương mới. Ở người bị thiểu sản xương chưa rõ nguyên nhân cần xem có bị cường giáp và hội chứng Cushing không. Cũng có thể gặp đau xương do ung thư xương tiên phát hoặc di căn vào xương, bệnh đa u tủy (multiple myeloma) và bệnh Paget. Đau xương ở các bệnh nhân này có thể giảm nhờ điều trị bằng các thuốc bisphosphonat hoặc alendronat. Điều trị tùy thuộc vào từng bệnh cụ thể.

Co rút cơ và co cứng cơ

Co rút cơ thường do các chấn thương cơ khi hoạt động thể thao hoặc lao động. Hiện tượng chuột rút chân về đêm thường là vô căn nhưng cũng có thể gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, Parkinson, bệnh nhân có tổn thương tủy sống và thần kinh trung ương, nhiều bệnh thần kinh cơ, bệnh nhân lọc máu và ở các bệnh nhân điều trị hóa chất cisplatin hoặc vincristin. Nhiều loại thuốc khác có thể gây đau cơ mà bệnh nhân mô tả như là chuột rút (cimetidin, cholestyramin). Kiềm hóa máu do bất cứ nguyên nhân gì (ví dụ nôn nhiều hoặc tăng thông khí) có thể làm giảm calci ion hóa gây co rút cơ và tê bì (dị cảm). Chuột rút chân khi đang đi có thể do thiểu năng mạch máu, cường giáp hoặc nhược giáp.

Những bệnh nhân bị co rút cơ nặng hoặc co rút lan tỏa, hay tái phát cần được thăm khám xem có hạ calci không (bảng 4- 8). Điều trị calci máu được thảo luận ở chương 4. Bệnh nhân co giật (tetany) không đáp ứng với điều trị calci cần được xem xét có thiếu magnesi không. Có thể điều trị phòng ngừa các cơ chuột rút chân về ban đêm bằng uống 200- 500 mg quinin sulfat vào buổi tối. Nếu sau 1- 2 tuần không còn cơn chuột rút chân về đêm thì có thể ngừng quinin để đánh giá xem liệu có cần điều trị tiếp hay không. Quinin thường được dung nạp tốt nhưng đôi khi có phản ứng quá mẫn, giảm tiểu cầu hoặc phản ứng phụ ở hệ tiêu hóa hoặc hệ thần kinh trung ương. Quinin có xu hướng làm tăng mức digoxin huyết tương và có thể làm tăng tác dụng của warfarin.

Loạn trương lực cơ tái phát vùng cổ mặt và thanh quản cũng như chuột rút ở tay có thể được điều trị rất hiệu quả bằng tiêm độc tố botulinum.

Thay đổi tâm thần

Các biến đổi về tâm thần có thể là dấu hiệu quan trọng của các bệnh nội tiết. Lo âu và kích động là dấu hiệu đặc trưng của cường giáp và mãn kinh. Đần độn ở người trưởng thành có thể là hậu quả của nhược giáp kéo dài từ khi là trẻ em. Ở người lớn, nhược giáp thường có chậm chạp về tinh thần, trầm cảm và ngủ lịm, đôi khi có loạn thần kiểu ảo giác (loạn thần phù niêm). U tủy thượng thận có thể gây tình trạng lo lắng, lẫn lộn hoặc loạn thần. Hạ calci máu kéo dài không được điều trị có thể dẫn đến sa sút trí tuệ. Hạ đường huyết do bất cứ nguyên nhân gì đều có thể gây lẫn lộn, ngôn ngữ bất thường (abnormal speech) và những thay đổi về hành vi và nhân cách cũng như đột ngột mất ý thức, ngủ gà, ngủ lịm kéo dài hoặc hôn mê. Loạn thần cấp có thể xảy ra nhưng hiếm. Tăng calci máu nhẹ gây mệt mỏi và kích thích còn tăng calci máu nhiều gây lẫn lộn, loạn thần và hô mê. Các bệnh nhân suy tuyến yên hoặc bệnh Addison cũng có thể bị lẫn lộn. Lẫn lộn, ngủ lịm và buồn nôn có thể là những triệu chứng của hạ natri máu. Mất ngủ, thay đổi khí sắc, lo âu và loạn thần có thể đi kèm hội chứng Cushing. Những thay đổi nhanh trong glucocorticoid (tăng hoặc giảm đột ngột) có thể gây loạn thần cấp. Rối loạn chuyển hóa porphyrin có thể gây rối loạn cảm xúc và tư duy đặc biệt trong cơn cấp.

Thiếu hụt vitamin do suy dinh dưỡng, kém hấp thu và các rối loạn khác có thể gây các thay đổi về tâm thần. Thiếu vitamin B_1 (thiamin) thường gặp ở người nghiện rượu và gây hội chứng Korsakoff có đặc điểm là mất trí nhớ và bịa chuyện. Thiếu vitamin B_2 (riboflavin) thường do dùng các thuốc hướng tâm thần, thuốc chống sốt rét và ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc một số bệnh khác có thể gây hủy hoại nhân cách. Thiếu vitamin B_3 (niacin) gặp ở người dinh dưỡng kém, nghiện rượu, ngộ độc mercaptopurin, hội chứng dạng carcinoma mạn tính gây kích thích, sa sút trí tuệ, viêm da và ỉa chảy. Thiếu vitamin B_6 (pyridoxin) thường thấy ở người uống rượu hoặc đang điều trị bằng isoniazid hoặc levodopa gây kích thích, trầm cảm và bệnh lý thần kinh. Thiếu vitamin B_{12} (cobalamin) do thiếu yếu tố nội của dạ dày và có thể gặp ở mọi lứa tuổi (tuy nhiên thường gặp hơn ở người già) ảnh hưởng tới khoảng 10% người trên 70 tuổi. Thiếu vitamin B_{12} có thể gây trầm cảm, kích thích, hoang tưởng, nhầm lẫn, sa sút trí tuệ và thường đi kèm các triệu chứng thần kinh khác như tê bì và yếu chân. Có thể có những thay đổi về tâm thần mà không có thiếu máu hồng cầu to.

BỆNH TUYẾN YÊN VÀ VÙNG DƯỚI ĐỒI

Chức năng thùy trước tuyến yên được kiểm soát nhờ sự điều hoà sản xuất các hormon vùng dưới đồi và nhờ cơ chế feedback trực tiếp. Thùy sau tuyến yên nhận hormon chống bài niệu (ADH) và Oxytocin từ vùng dưới đồi rồi bài tiết các hormon này dưới sự kiểm soát của hệ thần kinh trung ương (bảng 9-3). Các hormon vùng dưới đồi thường kích thích thùy trước tuyến yên trừ dopamin lại ức chế tuyến yên tiết prolactin tự phát.

Bảng 9-3. Các hormon tuyến yên

Hormon thùy trước tuyến yên
Hormon tăng trưởng (GH)[1]
Prolactin (PRL)
Hormon kích thích tuyến giáp (TSH)
Hormon hoàng thể (LH)[2]
Hormon kích thích nang trứng (FSH)
Hormon thùy sau tuyến yên
Arginin vasopressin (AVP)[3]
Oxytocin

[1]GH rất giống với chất sinh sữa ở rau thai người (hPL)

[2]LH rất giống với hCG

[3]AVPgiống với hormon chống bài niệu (ADH)

SUY TUYẾN YÊN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn hoạt động tình dục: yếu chi; dễ mệt mỏi; giảm khả năng chống đỡ với stress, lạnh và đói; rụng lông nách và lông mu.
- Huyết áp thấp; u tuyến yên có thể gây giảm thị trường.
- Nồng độ T_4 tự do (FT_4) thấp, đáp ứng cortisol với cosyntropin kém.
- Testosteron huyết thanh (ở nam giới) thấp, vô kinh, prolactin huyết thanh có thể tăng; FSH và LH thấp hoặc ở giới hạn thấp của bình thường.
- Chụp cộng hưởng từ có thể phát hiện các tổn thương của tuyến yên hoặc vùng dưới đồi.

Nhận định chung

Các bệnh nhân suy tuyến yên có thể có thiếu hụt một hoặc nhiều hormon. Nếu phát hiện thấy có giảm một hormon thì phải kiểm tra các hormon khác.

Nguyên nhân có thể do các tổn thương chiếm chỗ như adenoma tuyến yên, u não hoặc các phình mạch, xuất huyết não, ung thư di căn não, u hạt, bệnh u hạt tế bào Langerhans đa ổ và áp xe tuyến yên. Viêm tuyến yên tự miễn và hoại tử tuyến yên sau đẻ (hội chứng Sheehan) là những nguyên nhân hiếm gặp. Các nguyên nhân gây nhược tuyến yên không do các tổn thương choán chỗ như chấn thương, tia xạ hoặc phẫu thuật, viêm não, nhiễm sắc tố sắt mô và đột quị. Thiếu hụt hormon tuyến yên có thể là bẩm sinh do đột biến gen *Pit-1*.

U tuyến yên có thể là một phần của hội chứng đa u nội tiết (typ 1) cùng với u tuyến cận giáp và u tiểu đảo tụy.

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng của suy tuyến yên rất thay đổi tùy thuộc vào thiếu hụt loại hormon nào và sự thiếu hụt đó chỉ là một phần hay hoàn toàn.

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Thiếu hụt các hormon hướng sinh dục gồm thiếu LH và FSH gây suy sinh dục và vô sinh. Các bệnh nhân thiếu các hormon hướng sinh dục đơn thuần có thể chỉ biểu hiện bằng sự chậm trưởng thành (vấn đề này cũng được thảo luận ở phần vô kinh tiên phát). Thiếu hụt các hormon hướng sinh dục bẩm sinh có thể đi kèm với giảm khứu giác (do thiểu sản hành khứu) gặp trong hội chứng Kallman. Bệnh nhân thiếu các hormon hướng sinh dục mắc phải, cả nam và nữ đều bị rụng dần lông nách, lông mu và lông trên cơ thể đặc biệt nếu họ bị cả suy thượng thận. Ở nam giới có thể thấy kém mọc râu, giảm tình dục, giảm chức năng cương, nữ thì bị vô kinh. Đa số các bệnh nhân bị vô sinh (xem thêm ở phần vô kinh thứ phát).

Thiếu hụt hormon kích thích tuyến giáp (TSH) gây suy giáp với các biểu hiện như mệt mỏi, yếu, tăng cân và tăng lipid máu (xem phần suy giáp và phù niêm ở dưới).

Thiếu hụt hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH) gây giảm bài tiết cortisol (xem phần vỏ thượng thận). Bệnh nhân có các triệu chứng yếu, mệt mỏi, sụt cân và huyết áp thấp. Vì vẫn có sự bài tiết các hormon chuyển hóa

muối nước (mineralocorticoid) của thượng thận nên các triệu chứng của suy thượng thận do suy tuyến yên thường không rõ bằng trường hợp có tổn thương tuyến thượng thận cả hai bên (bệnh Addison).

Thiếu hụt hormon tăng trưởng (GH) ở người trưởng thành có xu hướng gây béo phì nhẹ hoặc vừa phải, suy nhược và giảm cung lượng tim.

Suy toàn bộ tuyến yên (panhypopituitarism) là tình trạng thiếu tất cả các hormon thùy yên trước. Ngoài các triệu chứng đã đề cập ở phần trên, các bệnh nhân suy tuyến yên kéo dài thường có da xanh, khô dễ bị tổn thương. Mặt có các vết nhăn và vẻ mặt đờ đẫn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Đường máu lúc đói thấp. Thường có hạ natri máu nhưng ít có tăng kali máu vì sản xuất aldosteron không bị ảnh hưởng. FT_4 thấp và TSH không tăng. Nồng độ các hormon sinh dục thấp hoặc ở giới hạn thấp, các hormon hướng sinh dục cũng tương tự, prolactin máu tăng ở các bệnh nhân u tiết prolactin, to đầu chi và bệnh của vùng dưới đồi.

Ở các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,25 mg cosyntropin (ACTH 1-24 tổng hợp) thường làm tăng cortisol huyết thanh tới mức dưới 20μg/dl ở phút 30- 60 sau tiêm. Test cosyntropin liều thấp (0,001 mg tiêm tĩnh mạch) có độ nhạy hơi cao hơn trong việc phát hiện suy thượng thận tiềm tàng. Mức ACTH cơ bản thấp hoặc bình thường ở các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát giúp phân biệt với suy thượng thận tiên phát do các bệnh của thượng thận.

Các bệnh nhân đáp ứng với test cosyntropin bình thường nhưng lâm sàng lại nghi ngờ có suy thượng thận do tuyến yên thì có thể làm test kích thích metyrapon: tiêm metyrapon 1,5g vào lúc 23 giờ đêm và đo 11- deoxycortisol và cortisol huyết thanh vào 8 giờ sáng ngày hôm sau. Các bệnh nhân suy thượng thận thường có nồng độ 11- deoxycortisol dưới 7 μg/dl trong khi cortisol bị ức chế ở mức dưới 5μg/dl. Test metyrapon chỉ được tiến hành khi không có điều trị glucocorticoid thay thế. Các tác dụng phụ thường là buồn nôn, đôi khi có nôn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ thường cho hình ảnh tốt nhất về các tổn thương ở gần hố yên. Thùy sau tuyến yên thường có tỷ trọng cao trên phim cộng hưởng từ cắt dọc, hình ảnh này không thấy trong bệnh đái tháo nhạt.

Chẩn đoán phân biệt

Suy sinh dục do giảm các hormon hướng sinh dục có tính chất sinh lý và phục hồi được xuất hiện trong thời kỳ bị ốm nặng, suy dinh dưỡng hoặc chán ăn tâm thần. Phân biệt với suy tuyến yên dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, lông sinh dục bình thường, chức năng tuyến giáp và thượng thận bình thường.

Phân biệt dễ dàng suy thượng thận hoặc suy giáp tiên phát với suy tuyến yên vì ACTH và TSH huyết thanh không tăng trong suy tuyến yên.

Một số bệnh nặng gây ức chế có tính chất chức năng TSH và thyroxin. Tăng thyroxin máu ức chế TSH. Điều trị glucocorticoid hoặc megestrol gây ức chế bài tiết cortisol và ACTH nội sinh.

Biến chứng

Các bệnh nhân có tổn thương dạng phá hủy (ví dụ như khối u) gây các biến chứng trực tiếp hoặc do điều trị phẫu thuật hoặc tia xạ. Có thể có giảm thị trường. Tổn thương phá hủy vùng dưới đồi có thể gây béo bệnh cũng như các rối loạn về cảm xúc và nhận thức. Điều trị tia xạ thường qui làm tăng tỷ lệ xuất hiện các u thứ phát và đột quỵ do thiếu máu ở các mạch máu nhỏ.

Bệnh nhân suy thượng thận không được điều trị và chịu các stress có thể bị sốt và tử vong trong tình trạng sốc và hôn mê.

Người trưởng thành thiếu hụt hormon tăng trưởng dễ bị mắc các bệnh tim mạch. Rất hiếm có xuất huyết cấp tính của u lớn tuyến yên, biểu hiện bằng mất thị lực nhanh, đau đầu và có dấu hiệu của suy tuyến yên cấp tính đòi hỏi phải điều trị cấp cứu làm giảm áp lực của hố yên.

Điều trị

Phẫu thuật lấy u tuyến yên qua đường xương bướm đôi khi làm phục hồi được chức năng tuyến yên. Các chất đồng vận với dopamin thường được dùng để điều trị suy sinh dục do quá thừa prolactin. Điều trị nội tiết phải được cho trước, trong và thường là vĩnh viễn sau thủ thuật này.

Các u tiết GH có thể có đáp ứng với octreotid (xem phần to đầu chi). Điều trị tia xạ bằng tia X, dao gamma hoặc các tia năng lượng cao có thể là cần thiết nhưng lại làm tăng nguy cơ suy tuyến yên.

Nền tảng của điều trị suy tuyến yên là dùng các hormon thay thế trong suốt quãng đời còn lại.

A. Các corticosteroid

Cho hydrocortison viên 15- 25 mg/ ngày uống chia làm 2 lần. Đa số các bệnh nhân đáp ứng tốt với liều 15 mg buổi sáng và 5- 10 mg buổi chiều. Một số bệnh nhân có cảm giác tốt hơn nếu dùng prednison 4- 7,5 mg/ngày hoặc dexamethason 0,25 mg/ngày. Ít khi phải điều trị bằng corticoid chuyển hóa muối nước (mineralocorticoid). Cần cho thêm hydrocortison khi bệnh nhân bị các stress như nhiễm trùng, chấn thương hoặc phẫu thuật. Nếu bệnh nhẹ thì tăng liều corticosteroid lên 2 hoặc 3 lần. Nếu bị các chấn thương nặng hoặc phẫu thuật lớn thì cho liều hydrocortison 50 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 6 giờ rồi giảm dần tới liều thông thường khi hết stress.

Các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát do điều trị glucocorticoid liều cao khi bị phẫu thuật hoặc mắc bệnh cấp tính cần cho liều glucocorticoid như khi đang dùng liều cao. Thường không cần điều trị bổ sung hydrocortison.

B. Thyroid

Chỉ cho levothyroxin để điều trị suy giáp sau khi bệnh nhân đã được đánh giá mức độ thiếu hụt cortisol và đã được điều trị glucocorticoid (xem phần suy giáp). Liều duy trì hàng ngày là 0,125 mg (thay đổi từ 0,05 mg đến 0,30 mg/ngày).

C. Các hormon sinh dục

1. Điều trị androgen thay thế được thảo luận ở phần suy sinh dục nam.

2. Điều trị estrogen thay thế được thảo luận ở phần suy sinh dục nữ.

3. Để cải thiện khả năng sinh tinh trùng, có thể cho gonadotropin màng nhau (tương đương với LH) tiêm bắp liều 2000- 3000 đơn vị 3 lần/ tuần và ngừng điều trị testosteron thay thế. Liều hCG được điều chỉnh để bình thường hóa nồng độ testosteron. Sau 1 năm điều trị hCG nếu số lượng tinh trùng vẫn thấp có thể tiếp tục tiêm hCG cùng với FSH: follitropin (FSH tái tổng hợp) hoặc urofollitropin (FSH có nguồn gốc nước tiểu). Leuprolid (GnRH đồng phân) truyền dưới da cách quãng có thể thay cho FSH ở các bệnh nhân có tuyến yên bình thường. Clomiphen uống 25- 50 mg/ngày ở nam giới đôi khi có kích thích tuyến yên (nếu tuyến yên hoàn toàn bình thường) của người đó tự sản xuất ra các hormon hướng sinh dục và do đó làm tăng testosteron cũng như tăng sản xuất tinh trùng.

4. Ở nữ bị vô sinh, dùng clomiphen 50 mg/ngày trong 5 ngày cho mỗi 2 tháng có thể gây rụng trứng. Dùng follitropin và hCG có khả năng đa thai và chỉ nên do các bác sỹ có nhiều kinh nghiệm chỉ định.

D. Hormon tăng trưởng người (hGH)

hCG (somatropin) được tổng hợp bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Những người lớn có triệu chứng của thiếu GH cũng có thể được điều trị bằng tiêm somatropin dưới da với liều khởi đầu là 0,2 mg (0,6 IU/ngày). Tăng liều cho tới khi có tác dụng phụ hoặc có đáp ứng: tăng 0,1 mg (0,3 IU) mỗi 2- 4 tuần tới liều 0,6 mg (1,8 IU)/ ngày. Liều somatropin có thể tăng tiếp 0,1 mg (0,3 IU) mỗi tháng cho tới liều tối đa 1 mg (3 IU)/ ngày. Nếu dùng liều tối đa dung nạp được trong 3 tháng mà không đạt được kết quả mong muốn (khỏe, phát triển cơ bắp) thì nên ngừng thuốc.

Các tác dụng phụ của somatropin được ghi nhận là phù, cứng tay, đau khớp, đau cơ, tê bì và đau lưng. Các triệu chứng này thường giảm nhanh sau khi giảm liều thuốc.

Thông thường mức GH giảm theo tuổi. Giảm GH và tuổi cao có những biểu hiện tương tự nhau trên thành phần các chất trong cơ thể và đối với việc gây giảm sút sức khỏe. Nam giới cao tuổi khỏe mạnh được điều trị bằng somatropin trong 6 tháng có sự gia tăng khối lượng cơ và tỷ trọng xương và giảm 13% khối lượng mỡ nhưng khả năng hoạt động thì không thay đổi. Các số liệu nghiên cứu không ủng hộ giả thiết cho rằng sử dụng hCG làm đảo ngược các ảnh hưởng của sự lão hóa.

E. Các thuốc khác

Cabergolin, bromocriptin hoặc quinagolid có thể phục hồi chức năng sinh dục bị suy ở người có u tiết prolactin.

Tiên lượng

Tiên lượng tùy thuộc nguyên nhân tiên phát. Suy tuyến yên do u tuyến yên có thể được phục hồi nhờ điều trị bằng bromocriptin, cabergolin, quinagolid, phẫu thuật cắt chọn lọc khối u. Suy tuyến yên chức năng do nhịn đói, do ức chế bởi cường tiết cortisol hoặc cường giáp cũng có thể điều trị được.

Suy tuyến yên thường tồn tại vĩnh viễn. Tuy nhiên nhờ điều trị thích hợp bệnh nhân suy tuyến yên vẫn hy vọng có được một cuộc sống bình thường.

ĐÁI THÁO NHẠT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đái nhiều (2- 20 lít/ngày), uống nhiều.
- Tỷ trọng nước tiểu thường dưới 1,006 khi uống nước tự do.
- Vasopressin làm giảm thể tích nước tiểu trừ đái tháo nhạt do thận.

Nhận định chung

Đái tháo nhạt là bệnh ít gặp, có đặc điểm là người bệnh luôn có cảm giác khát và số lượng nước tiểu rất nhiều, tỷ trọng thấp. Các tính chất khác của nước tiểu bình thường. Nguyên nhân do thiếu hụt hoặc đề kháng với vasopressin. Có thể phân loại các nguyên nhân như sau:

A. Thiếu vasopressin

1. Đái tháo nhạt tiên phát (không thấy tổn thương tuyến yên và vùng dưới đồi trên phim chụp cộng hưởng từ) có thể có tính chất gia đình, xảy ra như là bệnh di truyền trội hoặc đơn phát vô căn). Có thể gặp đái tháo nhạt trong hội chứng Wolfram là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp gồm đái tháo nhạt, đái tháo đường, teo gai thị và điếc (viết tắt tiếng Anh là DIDMOAD - diabes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness).

2. Đái tháo nhạt thứ phát do tổn thương phá hủy vùng dưới đồi hoặc cuống yên do bệnh não thiếu oxy, phẫu thuật hoặc chấn thương, nhiễm khuẩn (viêm não, lao, giang mai), bệnh sarcoid hoặc u tế bào hạt Langerhans đa ổ (histiocytosis X). Ung thư di căn vào tuyến yên thường gây đái tháo nhạt hơn bệnh mô bào X- adenoma tuyến yên (33% so với 1%).

3. Đái tháo nhạt do vasoperssinase có thể xuất hiện ở 3 tháng cuối thời kỳ thai nghén và thời kỳ sau đẻ. Bệnh thường phối hợp với sản giật và rối loạn chức năng gan. Nguyên nhân do có enzym lưu hành trong máu phân hủy vasopressin; tuy nhiên desmopressin tổng hợp thì lại không bị ảnh hưởng. Bệnh thường đáp ứng với điều trị bằng desmopressin và tự khỏi.

B. Đái tháo nhạt thận

Bệnh do bất thường ở ống thận nơi có nhiệm vụ tái hấp thu nước, bệnh nhân có đái nhiều không đáp ứng với điều trị vasopressin. Các bệnh nhân

này thường có bài tiết vasopressin bình thường. Bệnh có tính chất gia đình, liên quan đến nhiễm sắc thể X, các bệnh nhân là người lớn thường có tăng urê máu. Dạng đái tháo nhạt mắc phải có kháng vasopressin gặp ở bệnh nhân viêm đài bể thận, thoái hóa dạng tinh bột ở thận, u tủy, giảm kali máu, hội chứng Sjögren, thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc tăng calci máu mạn tính. Bệnh có thể là hậu quả của điều trị glucocorticoid hoặc do tác dụng phụ cấp tính của thuốc lợi tiểu. Một số thuốc như demeclocyclin, lithium, foscarnet hoặc methicillin có thể gây đái tháo nhạt. Trong giai đoạn hồi phục của hoại tử ống thận cấp có thể gặp đái tháo nhạt thận thoáng qua.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng gồm khát dữ dội (đặc biệt rất thèm nước đá) và đái nhiều, thể tích nước uống hàng ngày tới 2- 20 lít tương đương với thể tích nước tiểu. Đái tháo nhạt bán phần có các triệu chứng nhẹ hơn và nên nghi ngờ đái tháo nhạt bán phần ở người hay bị đái dầm do không giữ được nước tiểu. Bệnh nhân đái tháo nhạt có thể có mất nước và tăng natri máu, đặc biệt nếu bệnh xuất hiện sau khi có tổn thương vùng dưới đồi do sốc hoặc thiếu oxy.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Các xét nghiệm cần làm là đo thể tích nước tiểu và xét nghiệm glucose, creatinin niệu/ 24 giờ, đo glucose, ure, calci, kali và natri huyết thanh.

Để chẩn đoán đái nhiều và tăng natri máu do đái tháo nhạt chủ yếu dựa vào lâm sàng. Không có xét nghiệm labo đơn thuần nào đủ để chẩn đoán. Nếu lâm sàng gợi ý có đái tháo nhạt trung ương (và không thấy có nguyên nhân nào khác gây đái nhiều: xem phần chẩn đoán phân biệt ở dưới) thì có thể làm test kích thích vasopressin (vasopressin challenge test) bằng cách cho desmopressin acetat liều khởi đầu là 0,05- 0,1 ml (5- 10μg) xịt mũi hoặc 1μg tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch và đo thể tích nước tiểu trong 12 giờ trước và 12 giờ sau dùng thuốc. Phải đo ngay natri máu nếu có triệu chứng của hạ natri máu. Nếu đáp ứng không rõ ràng thì tăng gấp đôi liều desmopressin. Các bệnh nhân bị đái tháo nhạt trung ương thực sự sẽ giảm rõ rệt cảm giác khát và đái nhiều. Natri máu thường được giữ ở giới hạn bình thường trừ một vài trường hợp mất muối.

Khi nghi ngờ là đái tháo nhạt thận cần đo nồng độ vasopressin huyết thanh trong khi đang hạn chế uống nước, thường thì vasopressin ở mức cao.

Ở các bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương không có tính chất gia đình, thường tiến hành chụp cộng hưởng từ tuyến yên, vùng dưới đồi và sọ để tìm các tổn thương choán chỗ. Không có các chấm sáng (bright spot) ở thùy yên sau trên lớp cắt T_1 là dấu hiệu gợi ý đái tháo nhạt trung ương.

Chẩn đoán phân biệt đái nhiều

Cần phân biệt đái tháo nhạt trung ương với đái nhiều do hội chứng Cushing hoặc do điều trị bằng glucocorticoid, lithum và đái nhiều về đêm trong bệnh Parkinson. Cũng phải phân biệt với trường hợp uống quá nhiều nước ở người uống nhiều tâm thần, bệnh sarcoid hệ thần kinh trung ương và truyền dịch nhiều.

Phân biệt đái tháo nhạt trung ương với đái tháo đường bằng kiểm tra đường niệu. Cũng cần phân biệt với đái tháo nhạt thận.

Biến chứng

Nếu không uống đủ nước thì đái quá nhiều sẽ gây mất nước nặng. Các bệnh nhân bị bất hoạt cơ chế gây khát dễ bị tăng natri máu. Tất cả các biến chứng của bệnh có thể chính là các bằng chứng để chẩn đoán bệnh. Ở các bệnh nhân được điều trị chống bài niệu có thể gây ngộ độc nước.

Điều trị

A. Desmopressin

Desmopressin acetat là sự lựa chọn cho điều trị đái tháo nhạt trung ương. Nó cũng có thể có tác dụng ở bệnh nhân đái tháo nhạt trong thời kỳ có thai hoặc ở cữ vì desmopressin không bị phân hủy bởi enzym vasopressinase lưu hành. Để kiểm soát hiện tượng khát và đái nhiều thường dùng dạng nhỏ mũi (dung dịch 100μg/ml) mỗi 12- 24 giờ. Cũng có thể dùng dạng xịt chứa 0,1 ml/lần xịt hoặc qua một ống nhựa có chia sẵn đơn vị. Liều khởi đầu là 0,05- 0,10 ml mỗi 12- 24 giờ sau đó sẽ điều chỉnh theo sự đáp ứng của từng bệnh nhân.

Desmopressin còn có dạng tiêm chứa 4μg/ml. Để điều trị khát và tăng natri máu trong đái tháo nhạt trung ương có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều 1- 4μg mỗi 12- 24 giờ.

Ngoài ra còn có desmopressin dạng viên uống 0,1 hoặc 0,2 mg/viên, với liều khởi đầu 0,1 mg/ngày và tăng tới liều tối đa 0,2 mg mỗi 8 giờ nếu cần.

Do thuốc thường gây tăng nhẹ men gan nên không dùng cho bệnh nhân có bệnh gan. Thuốc có thể gây mệt mỏi và kích ứng dạ dày ruột.

Các tác dụng phụ của desmopressin gồm kích ứng mũi, đôi khi gây trạng thái kích động, đầu chi đỏ và đau. Thường không có hiện tượng giảm natri máu nếu dùng liều desmopressin thấp nhất có tác dụng và bệnh nhân còn khát cách quãng.

B. Các biện pháp khác

Các bệnh nhân nhẹ không cần điều trị gì ngoài cho uống đủ nước. Làm giảm các yếu tố gây nặng bệnh (ví dụ các glucocorticoid trực tiếp làm tăng lọc nước tự do qua thận) sẽ hạn chế đái nhiều. Cả đái tháo nhạt trung ương và đái tháo nhạt do thận đều có đáp ứng một phần với hydrochlorothiazid liều 50- 100 mg/ngày (phải bổ sung amilorid hoặc kali). Chlorpropamid đôi khi có tác dụng với đái tháo nhạt trung ương và có thể làm giảm cảm giác khát ở những bệnh nhân có tăng natri máu tái diễn; tuy nhiên thường chỉ dùng chlorpropamid cho những trường hợp đặc biệt vì có nguy cơ gây hạ đường huyết. Đái tháo nhạt thận cũng có thể đáp ứng với điều trị phối hợp indomethacin- hydrochlorothiazid, indomethacin-desmopressin hoặc indomethacin- amilorid, indomethacin liều 50 mg/ mỗi 8 giờ có tác dụng nhanh.

Liệu pháp tâm lý cần cho đa số các bệnh nhân bị ám ảnh bởi uống nước.

Cần tuyệt đối tránh dùng trioridazin và lithium khi có chỉ định dùng các thuốc vì các thuốc này gây đái nhiều.

Tiên lượng

Đái tháo nhạt trung ương xuất hiện sau phẫu thuật tuyến yên thường tự ổn định sau vài ngày đến vài tuần nhưng có thể vĩnh viễn nếu cuống trên tuyến yên bị cắt.

Đái tháo nhạt trung ương nặng lên thoáng qua do dùng glucocorticoid liều cao xung quanh cuộc mổ.

Đái tháo nhạt mạn tính có nhiều điều bất tiện hơn là một bệnh nặng. Điều trị bằng desmopressin cho phép bệnh nhân có giấc ngủ và làm việc bình thường. Bệnh nhân có thể bị tăng natri máu, đặc biệt khi có tổn thương trung tâm khát nhưng bản thân bệnh đái tháo nhạt không làm giảm tuổi thọ và do đó tiên lượng tùy thuộc bệnh cụ thể.

CHỨNG KHỔNG LỒ VÀ TO ĐẦU CHI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Phát triển quá mức tay (tăng cỡ nhẫn và găng tay), chân (tăng cỡ giày), hàm (nhô ra- vẩu) và các nội tạng hoặc có hình dáng khổng lồ trước khi cốt hóa các sụn.
- Mặt thô, giọng trầm hơn.
- Vô kinh, đau đầu, giảm thị trường, vã mồ hôi, mệt mỏi.
- Bàn tay mềm, nhão, ướt.
- GH huyết thanh không bị ức chế sau test cho uống glucose.
- Tăng yếu tố tăng trưởng I giống insulin (IGF-I).
- Kỹ thuật hình ảnh: hình búi chùm dấu ấn ngón tay trên phim sọ. CT hoặc MRI phát hiện được u tuyến trong 90% trường hợp.

Nhận định chung

GH có tác dụng tăng trưởng chủ yếu thông qua sự giải phóng các IGF- I ở gan và các mô sản xuất khác.

Gần như tất cả các bệnh nhân to đầu chi đều do u tuyến yên. Các u này có thể chỉ xâm nhập tại chỗ, đặc biệt là vào tĩnh mạch xoang hang.

Chỉ có dưới 1% là các u ác tính, đại đa số là các u tuyến lớn (đường kính > 1 cm). To đầu chi thường là bệnh đơn phát, nhưng đôi khi có tính chất gia đình. Nó có thể kết hợp cùng các u nội tiết của tuyến cận giáp hoặc tuyến tụy (đa u nội tiết typ I: multiple endocrine neoplasia type I- men typ I). To đầu chi có thể nằm trong hội chứng McCune- Albright và có thể như là một phần của phức hợp Carney (u nhầy tâm nhĩ, u thần kinh thính giác và có các nốt sắc tố). Rất hiếm khi to đầu chi do các u tụy hoặc carcinoid phế quản hoặc u vùng dưới đồi tiết GH hoặc GHRH lạc chỗ. Đôi khi bệnh xuất hiện thoáng qua và tiếp sau là suy tuyến yên bán phần.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nồng độ hormon tăng trưởng cao nếu xuất hiện trước khi cốt hóa các sụn gây tình trạng cao lớn, khổng lồ, còn nếu xảy ra sau khi cốt hóa thì gây to đầu chi. Thuật ngữ to đầu chi có nghĩa là sự phì đại bất thường các đầu chi.

Bàn tay to, mềm, ẩm, các ngón tay to làm bệnh nhân phải thay nhẫn. Rất hay gặp hội chứng đường hầm cổ tay. Bàn chân cũng to nhất là bề ngang. Mặt thô do phì đại các xương và các xoang sọ, bệnh nhân phải tăng cỡ mũ. Xương hàm dưới chìa ra trước gây vẩu và khớp cắn lệch, các răng thưa.

Lưỡi to cùng sự phì đại mô hầu họng và thanh quản gây giọng khàn, trầm và đôi khi gây cản trở việc đặt nội khí quản. Có thể có ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở. Có thể có bướu giáp. Thường gặp tim to và tăng huyết áp (tỉ lệ 50%), tỷ lệ bị bệnh tim mạch tăng lên. Bệnh nhân thường có tăng cân đặc biệt là tăng khối lượng cơ và xương. Bệnh nhân thường kháng insulin và 30% bị đái tháo đường. Bệnh nhân có đau khớp và viêm bắp thoái hóa. Quá phát các xương đốt sống có thể gây hẹp ống tủy. Nhiều bệnh nhân có polyp đại tràng, đặc biệt ở những bệnh nhân có u nhú ở da. Khám da thấy nhiều mồ hôi, dày, có các nang trứng cá và dày lớp gai đen (acanthosis nigricans).

Các u tuyến yên tiết GH thường gây suy sinh dục các mức độ do tiết đồng thời cả prolactin hoặc do u chèn ép trực tiếp vào phần tuyến yên bình thường. Bệnh nhân thường có bất lực hoặc giảm tình dục cũng như rối loạn kinh nguyệt hoặc vô kinh. Đôi khi bệnh nhân bị suy giáp thứ phát; suy thượng thận thì ít gặp. Các bệnh nhân thường có đau đầu và có thể có bán manh thái dương do u hố yên phát triển chèn vào chéo thị giác.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Làm các xét nghiệm máu vào buổi sáng (sau một đêm nhịn đói) do:

Prolactin (rất nhiều u tiết GH có tiết cả prolactin), IGF-I (tăng tới hơn 5 lần ở đa số các bệnh nhân to đầu chi), đường máu (do bệnh nhân to đầu chi thường có đái tháo đường), men gan và BUN, phospho (thường tăng). FT_4 và TSH (bệnh to đầu chi thường có suy giáp thứ phát; còn suy giáp tiên phát có thể làm tăng prolactin);

Làm nghiệm pháp cho uống 100g xirô glucose rồi đo GH huyết thanh sau 60 phút. Mức GH tăng > 2 ng/ml (ở nam) hoặc 5 ng/ml (ở nữ) là bằng chứng của bệnh to đầu chi.

Có thể gặp tăng GH huyết thanh giả tạo do vận động hoặc do ăn ngay trước khi làm xét nghiệm, do mắc bệnh cấp tính hoặc kích động, do suy gan và suy thận, do suy dinh dưỡng, đái tháo đường hoặc do đang điều trị bằng estrogen, chẹn β, clonidin. Một số bệnh nhân to đầu chi có nồng độ GH trong huyết thanh ở mức bình thường.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ phát hiện u tuyến yên trong 90% các trường hợp to đầu chi. Chụp cộng hưởng từ thường có giá trị hơn chụp cắt lớp, đặc biệt trong đánh giá bệnh nhân sau mổ. Chụp X quang sọ có thể thấy hố yên rộng và xương sọ dày, ngoài ra có thể thấy các dấu ấn ngón tay và dấu ấn ngón chân. Chụp nghiêng bàn chân thấy dày khối đệm gót chân.

Chẩn đoán phân biệt

Phải phân biệt bệnh nhân to đầu chi tiến triển với những người hình dáng thô có tính gia đình như: chân và tay to, hàm vẩu. Cũng cần phân biệt thể to đầu chi không tiến triển có sự lui giảm bệnh tự nhiên do nhồi máu u tuyến yên. Chẩn đoán phân biệt to đầu chi dựa vào các xét nghiệm (xem phần trên), tăng liên tục cỡ nhẫn đeo tay và cỡ giày, mặt ngày càng thô hơn nhất là khi xem một loạt ảnh chụp.

Biến chứng

Các biến chứng bao gồm suy tuyến yên, tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose hoặc đái tháo đường, tim to và suy tim. Hội chứng đường hầm cổ tay do chèn ép thần kinh giữa ở cổ tay có thể gây liệt bàn tay.

Có thể có viêm các khớp háng, khớp gối và khớp cột sống, đôi khi có chèn ép tủy sống. Giảm thị trường có thể rất nặng và tiến triển. Bệnh nhân có thể bị mất thị lực đột ngột hoặc liệt dây thần kinh sọ do u tuyến yên bị hoại tử và chảy máu tự phát (tràn máu tuyến yên).

Điều trị

Vi phẫu thuật qua đường xương bướm cho phép loại bỏ adenoma mà vẫn bảo tồn được chức năng tuyến yên ở đa số bệnh nhân. Mức GH giảm ngay lập tức nhưng mức IGF-I giảm dần trong vòng vài ngày đến vài tuần. Triệu chứng toát mồ hôi và hội chứng đường hầm cổ tay thường giảm trong vòng một ngày sau phẫu thuật. Điều trị tia xạ tuyến yên được lựa chọn nếu mổ thất bại. Các bệnh nhân lui bệnh thường có xu hướng tăng cân. Sau điều trị, các bệnh nhân cần được kiểm tra định kỳ đánh giá chức năng tuyến yên. Cabergolin liều 1- 1,75 mg/tuần có thể kiểm soát được sự bài tiết GH ở một số ít bệnh nhân, thường là bệnh nhân có cường tiết cả prolactin kèm theo. Nó có thể làm u nhỏ lại, ước chừng 1/3 các u tiết cả GH và PRL nhỏ đi hơn 50% kích thước.

Octreotid, một đồng phân của somatostatin có thể có tác dụng trong điều trị chứng to đầu chi, đặc biệt ở những nơi không làm được vi phẫu thuật qua xương bướm. Liều dùng octreotid trung bình là 100µg tiêm dưới da 3 lần/ngày. Dạng phóng thích chậm của đồng phân somatostatin tác dụng kéo dài (SR-lanreotid) với liều 30 mg tiêm bắp mỗi 10- 15 ngày, ức chế được GH ở mức dưới 5 mg/ml ở 60% các bệnh nhân điều trị từ 3- 6 tháng, bệnh nhân thường đỡ đau đầu nhưng u thường chỉ nhỏ đi ít. Octreotid cũng có thể có tác dụng ở một số bệnh nhân to đầu chi do u lạc chỗ. Khoảng 1/3 các bệnh nhân bị tác dụng phụ gồm đau tại chỗ tiêm, ỉa phân lỏng do thiếu (giảm) dịch mật, đầy bụng hoặc sỏi mật. Các chất đồng vận với dopamin đôi khi có tác dụng nhất là ở những bệnh nhân có u tăng tiết cả GH và PRL. Chất đồng vận dopamin có nhánh ergot lý tưởng là cabergolin uống liều 1- 1,75 mg/tuần. Chất đồng vận không có nhánh ergot như quinagolid (không có ở Mỹ) uống với liều 0,3- 0,6 mg/ngày cũng có hiệu quả. Các tác dụng phụ gồm: buồn nôn, đau đầu và tụt huyết áp. Những triệu chứng này thường thuyên giảm khi giảm liều thuốc.

Tiên lượng

Các bệnh nhân to đầu chi không được điều trị có xu hướng bị bệnh tim mạch sớm (từ trước dậy thì) và có các triệu chứng của to đầu chi tiến triển. Phẫu thuật tuyến yên đường qua xương bướm thành công tới 90% ở các bệnh nhân có u đường kính dưới 2 cm và GH dưới 50 ng/ml. Chức năng tuyến yên thường được phục hồi bình thường sau mổ. Phì đại các mô mềm có thể giảm nhưng các xương to là vĩnh viễn. Tăng huyết áp thường tồn tại kéo dài dù được phẫu thuật tốt. Điều trị tia xạ thường qui đơn thuần làm giảm bệnh ở 38% bệnh nhân sau 2 năm và 73% sau 5 năm. Tia xạ bằng các dao gamma cũng rất có hiệu quả. Tia xạ năng lượng cao làm lui bệnh ở khoảng 70% bệnh nhân sau 2 năm và 80% sau 5 năm. Đa số bệnh nhân điều trị tia xạ thường bị suy tuyến yên ở các mức độ khác nhau. Liệu pháp tia xạ thường qui có thể gây tổn thương não và đột quỵ nhẹ. Mức GH lớn hơn 5 mg/ml và tăng lên thường báo hiệu u tái phát.

TĂNG PROLACTIN MÁU

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Nữ: rối loạn kinh nguyệt (kinh ít, vô kinh), chảy sữa, vô sinh.

- Nam: suy sinh dục, giảm tình dục và rối loạn cường dương, vô sinh.
- Prolactin huyết thanh tăng.
- Chụp cắt lớp hoặc chụp cộng hưởng từ sọ thường phát hiện được adenoma tuyến yên.

Sinh lý bình thường

Tác dụng chính của prolactin là gây tiết sữa. Nồng độ prolactin tăng lên trong thời kỳ có thai từ mức bình thường (pha nang noãn) dưới 20 ng/ml tới mức cao 600 ng/ml vào lúc đẻ. Tác dụng kết hợp giữa prolactin với tăng estrogen và progesteron làm tuyến vú phát triển và bắt đầu tạo sữa tại các nang tuyến (acini). Do estrogen ức chế bài tiết sữa nên khi có giảm estrogen đột ngột sau đẻ do bong rau, sản phụ bắt đầu tiết sữa. Trong thời kỳ chu sinh do đứa trẻ mút đầu vú sẽ kích thích mẹ tiếp tục sản xuất prolactin và oxytocin. Sự tiết sữa sẽ bị ngừng nếu dùng các thuốc hoặc tổn thương tuyến yên làm giảm tiết prolactin. Nếu xét về phương diện điều hòa bài tiết thì prolactin là một loại hormon đặc biệt vì điều hòa chủ yếu là ức chế bài tiết. Vì vậy nếu cắt cuống yên sẽ làm tăng bài tiết rất nhiều prolactin. Chất ức chế bài tiết prolactin (prolactin inhibitory factor-PIF) là dopamin.

Có nhiều nguyên nhân gây tăng prolactin máu (xem bảng 9-4).

Nhận định chung

Hay gặp u tuyến yên tiết prolactin ở nữ hơn ở nam và bệnh thường có tính chất đơn phát nhưng đôi khi có tính chất gia đình nằm trong bệnh cảnh của hội chứng đa u tuyến nội tiết (multiple endocrine neoplasia - MEN, typ I). Bệnh diễn biến lành tính, u thường nhỏ (microadenoma), không có xu hướng to lên ngay cả trong thời kỳ có thai. Tuy nhiên một số bệnh nhân có u rất to và có thể lan tới xoang hang và vùng trên hố yên, rất hiếm trường hợp u có thể ăn mòn sàn hố yên, xâm lấn vào các xoang.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cường tiết prolactin do bất kỳ nguyên nhân gì cũng có thể gây suy sinh dục. Nam thường bị giảm tình dục, rối loạn cường dương và đôi khi bị vú to nhưng không bao giờ có chảy sữa.

Nữ thường bị kinh nguyệt ít hoặc vô kinh, tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn có kinh nguyệt bình thường, rất hay có chảy sữa. Khoảng 70% bệnh nhân nữ bị vô kinh thứ phát và chảy sữa có tăng prolactin máu. Các bệnh nhân có suy sinh dục mà không được điều trị làm tăng nguy cơ bị loãng xương.

U tuyến yên tiết prolactin có thể tăng tiết cả GH và gây chứng to đầu chi (xem phần trên). Các u to có thể gây đau đầu, ảnh hưởng đến thị giác và suy tuyến yên.

Bảng 9-4. Các nguyên nhân gây tăng prolactin máu

Các nguyên nhân sinh lý	Các nguyên nhân dược lý	Các nguyên nhân bệnh lý
Hoạt động thể lực	Amoxapin	Chứng to đầu chi
Vô căn	Amphetamin	Kích thích thành ngực kéo dài (sau mở lồng ngực, sau cắt vú, herpes zoster, một số bệnh của tuyến vú...)
Thai nghén	Các thuốc gây mê	Xơ gan
Thời kỳ ở cữ	Butyrophenon	Bệnh vùng dưới đồi
Ngủ (pha REM)	Cimetidin	Suy giáp
Stress (chấn thương, phẫu thuật)	Estrogen	Cắt cuống tuyến yên
Thời kỳ cho con bú	Hydroxyzin	Các u tiết prolactin
	Methyldopa	Có thai giả (pseudocyesis)
	Metoclopramid	Suy thận (đặc biệt với thiếu kẽm)
	Thuốc ngủ	Các tổn thương tủy sống.
	Nicotin	
	Phenothiazin	
	Progestin	
	Reserpin	
	Thuốc chống trầm cảm ba vòng	
	Verapamil	

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Cần làm xét nghiệm để đánh giá bệnh gây tăng prolactin máu đặc biệt là có thai (huyết thanh hCG), suy giáp (FT_4 và TSH), suy thận (urê và creatinin huyết thanh) và xơ gan (đánh giá lâm sàng và men gan). Với mức prolactin máu > 250 ng/ml cho phép chẩn đoán u tiết prolactin trừ trường hợp suy thận hoặc mang thai tháng cuối. Nữ bị vô kinh phải được xét nghiệm loại trừ nguyên nhân thiếu hụt estrogen (ví dụ làm tế bào học âm đạo) và suy sinh dục tiên phát đồng thời (xét nghiệm FSH, LH huyết thanh).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi có tăng prolactin máu kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng thì có chỉ định chụp MRI tuyến yên và vùng dưới đồi. U nhỏ có thể được phát hiện nhờ MRI nhưng không phải luôn luôn có thể phân biệt được một cách rõ ràng với sự biến đổi của cấu trúc bình thường.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt với chứng to đầu chi vì u tuyến yên thường tiết cả GH và prolactin. Tuy nhiên các nguyên nhân thường gây tăng prolactin máu là có thai và cho con bú. Ngoài ra còn gặp prolactin máu cao ở các bệnh nhân suy giáp, xơ gan, suy thận và bệnh vùng dưới đồi. Các kích thích đầu vú, chọc đầu vú kéo dài, thủ thuật tạo hình vú nhiều lần và cắt tuyến vú có thể kích thích tiết prolactin. Nhiều thuốc cũng gây tăng prolactin máu đặc biệt là các dẫn xuất phenothiazin, cimetidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc tránh thai uống (bảng 9-4).

Điều trị

Điều trị tăng prolactin máu phụ thuộc vào nguyên nhân. Ngừng ngay nếu có thể các thuốc được biệt là có khả năng làm tăng prolactin. Điều trị tăng prolactin do suy giáp bằng thyroxin. Các bệnh nhân tăng prolactin máu không do thuốc hoặc suy giáp hoặc có thai cần được chụp MRI tuyến yên. Các bệnh nhân nữ có u tuyến nhỏ tiết prolactin bị vô kinh hoặc không muốn có thai có thể cho dùng thuốc tránh thai uống hoặc estrogen thay thế một cách an toàn, nó giảm thiểu nguy cơ kích thích adenoma to lên. Điều trị estrogen hoặc testosteron có thể kích thích phát triển các u tuyến lớn tiết prolactin do đó không nên chỉ định cho các bệnh nhân có adenoma tuyến yên trừ khi đã điều trị phẫu thuật hoặc dùng thuốc đồng vận dopamin làm lui bệnh hoàn toàn.

A. Các chất đồng vận dopamin

Chất đồng vận dopamin là sự lựa chọn đầu tiên cho điều trị các bệnh nhân có u to tiết prolactin và bệnh nhân có tăng prolactin máu cần phục hồi chức năng sinh dục bình thường và khả năng sinh đẻ. Trong nhóm chất đồng vận dopamin có nhánh ergot thì cabergolin được dung nạp tốt nhất, liều dùng ban đầu là 0,25 mg uống 1 lần/tuần trong 1 tuần đầu, tiếp đó là 0,25 mg 2 lần/ tuần rồi 0,5 mg 2 lần/ tuần. Chỉ tăng liều tiếp sau một vài

tháng dựa vào nồng độ prolactin máu, liều tối đa là 1,5 mg 2 lần/tuần. Các thuốc thay thế bao gồm bromocriptin (uống 1,25- 20 mg/ngày) và pergolid (uống 0,125- 2 mg/ngày). Các bệnh nhân nữ hay bị nôn khi dùng các chế phẩm tránh thai uống có thể chuyển sang đặt sâu trong âm đạo viên cabergolin hoặc bromocriptin, đôi khi có bệnh nhân bị kích ứng âm đạo. Một dạng chất đồng vận dopamin không có nhánh ergot là quinagolid (norprolac; không có ở Mỹ) thường được chỉ định cho các bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng với các thuốc có nhánh ergot. Liều ban đầu là uống 0,075 mg/ngày, có thể tăng liều tới tối đa 0,6 mg/ngày tùy sự cần thiết và khả năng dung nạp thuốc.

Các thuốc đồng vận dopamin uống vào lúc đi ngủ sẽ hạn chế các tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn nôn, chóng mặt và tụt huyết áp tư thế. Các triệu chứng này thường giảm khi giảm liều thuốc hoặc sau một thời gian dùng thuốc. Rất hiếm khi xảy ra chứng đỏ đầu chi. Có thể gặp tác dụng phụ gây thay đổi tâm thần, nó không liên quan đến liều dùng và chỉ mất đi sau khi ngừng thuốc vài tuần.

90% các bệnh nhân u tiết prolactin được điều trị bằng chất đồng vận dopamin có giảm 10% hoặc ít hơn nồng độ prolactin so với mức trước điều trị. Có 67% bệnh nhân được điều trị đạt mức prolactin bình thường. Tác dụng làm nhỏ u tuyến yên xuất hiện sớm nhưng đạt tối đa sau 1 năm. Gần 1/2 các bệnh nhân kể cả bệnh nhân có u rất to giảm kích thước u tới 50%. Chỉ vài tháng hoặc vài năm sau ngừng điều trị đã thấy xuất hiện trở lại tăng u nhỏ thì bệnh vẫn tiếp tục thuyên giảm. Vì điều trị bằng chất đồng vận dopamin phục hồi được khả năng sinh đẻ nên nhiều phụ nữ có thai, sinh đẻ được mà không bị quái thai. Tuy nhiên các bệnh nhân u nhỏ có thể ngừng điều trị trong thời kỳ mang thai để đảm bảo an toàn. Các u to có thể to thêm nhiều trong thời kỳ mang thai nên nếu ngừng điều trị, các bệnh nhân phải được theo dõi về thị trường bằng khám lâm sàng và bằng máy vi tính hỗ trợ.

B. Điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật qua xương bướm có thể được chỉ định cấp cứu cho các bệnh nhân có u to có nguy cơ vỡ gây tràn máu hố yên hoặc u to ảnh hưởng nhiều đến thị trường. Điều trị phẫu thuật còn được chỉ định cho bệnh nhân không dung nạp hoặc không đáp ứng với điều trị bằng chất đồng vận dopamin. Rất hiếm phải mổ sọ vì ngay cả các u to cũng có thể được phẫu thuật làm giảm áp qua đường xương bướm.

C. Điều trị tia xạ

Điều trị tia xạ được dành cho các bệnh nhân u to vẫn tiếp tục phát triển dù được điều trị bằng chất đồng vận dopamin. Điều trị tia xạ thường quy hay được áp dụng nhất nhưng phải kéo dài trên 5 tuần và có nguy cơ cao gây suy tuyến yên về sau. Ngoài ra còn làm giảm trí nhớ và tăng nguy cơ gây các u thứ phát về lâu dài và gây thiếu máu các gốc mạch máu nhỏ. Sau điều trị tia xạ các bệnh nhân được khuyên nên dùng aspirin liều thấp để làm giảm nguy cơ đột quỵ. Một số bệnh nhân có u ở vùng chéo thị giác có thể thích hợp hơn với điều trị bằng dao gamma duy nhất vì nó an toàn hơn và tiện lợi hơn.

BỆNH TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp ở người trưởng thành bình thường nặng khoảng 15- 20g. Các rối loạn ở thời kỳ thai nghén đôi khi có thể gây tuyến giáp lạc chỗ nằm ở lưỡi, sau xương ức hoặc bất sản một hoặc cả hai thùy tuyến.

Hormon kích thích tuyến giáp (TSH, thyrotropin) do tuyến yên tiết ra, kích thích nhiều khâu trong quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp: bắt iod, peroxy hóa gắn iod với tyrosin, kết hợp monoiodotyrosin hoặc diiodotyrosin để tạo T_3 (triiodothyronin) hoặc T_4 (thyroxin) và giải phóng ra T_3, T_4. Tuyến giáp tiết chủ yếu là T_4 và rất ít T_3. Khoảng 90% lượng T_3 lưu hành (dạng hormon giáp có tác dụng chính) là do khử iod của T_4 ở ngoại vi. Các hormon giáp lưu hành có tác dụng feed back trực tiếp ức chế các tế bào hướng giáp (thyrotroph cells) của tuyến yên, làm giảm sự nhạy cảm của các tế bào này với các kích thích của hormon giải phóng thyrotropin của vùng dưới đồi (TRH).

Trên 99% các hormon giáp lưu hành ở dạng gắn với protein trong huyết thanh mà chủ yếu là gắn với các globulin (thyroid- binding globulin - TBG). Chỉ có các hormon tự do mới xâm nhập được vào các tế bào, gắn với các receptor tiếp nhận ở nhân tế bào để điều hòa hoạt động của các adn kiểm soát quá trình oxy hóa của toàn bộ cơ thể.

Các xét nghiệm về tuyến giáp (được thảo luận ở phần sau) rất hữu ích trong đánh giá các rối loạn của tuyến giáp. Tuy nhiên, nhiều bệnh và nhiều thuốc có khả năng làm thay đổi nồng độ thyroxin trong máu mà không gây ảnh hưởng đến bệnh cảnh lâm sàng (bảng 9-5). Hơn nữa đo nồng độ thyroxin trong máu không đủ nhạy để phát hiện suy giáp hoặc cường giáp mức độ nhẹ. Do đó có thể cần làm thêm các xét nghiệm khác nữa nhưng cũng chưa đủ để chẩn đoán.

CÁC XÉT NGHIỆM VỀ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP (Bảng 9-6)

Các xét nghiệm được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng là đo TSH và T_4 tự do (FT_4) bằng phương pháp miễn dịch. Đo FT_4 đã thay thế phần lớn cho xét nghiệm đo T_4 toàn phần (T_4), T_3 gắn hạt nhựa (RT_3U) và chỉ số T_4 tự do (FT_4 index - FT_4I).

Bảng 9-5. Các yếu tố làm sai lệch nồng độ thyroxin huyết thanh mà không gây ảnh hưởng đến lâm sàng

Các yếu tố làm tăng T_4	Các yếu tố làm giảm T_4
Lỗi của phòng xét nghiệm	**Lỗi của phòng xét nghiệm**
Bệnh tự miễn	**Các bệnh nặng** (ví dụ suy thận mạn, phẫu thuật lớn, suy dinh dưỡng)
Các bệnh cấp tính (ví dụ: Viêm gan virus, viêm gan mạn tính hoạt động, xơ gan mật tiên phát, rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng đợt, AIDS)	**Các bệnh tâm thần cấp**
Estrogen cao (cũng có thể làm tăng T_3) do:	**Xơ gan**
Thuốc tránh thai uống chứa estrogen	**Hội chứng thận hư**
Có thai	**Thiếu hụt TBG di truyền**
Liệu pháp thay thế estrogen	**Các thuốc:**
Giai đoạn sơ sinh	Phenobarbital
Các bệnh tâm thần cấp	Phenytoin (T_4 có thể thấp tới 2µg/dl)
Nôn kéo dài khi có thai, nôn do nghén (có thể gây tăng cả T_3)	Carbamazepin
Các bất thường về gắn hormon giáp có tính gia đình	Điều trị triiodothyronin (T_3)
Đề kháng hormon giáp nói chung	Androgen
Các thuốc:	Fluorouracil
Amiodaron	Halofenat (thuốc làm giảm triglycerid và acid uric)
Amphetamin	Mitotan
Clofibrat	Phenylbutazon
Heparin (dùng khi lọc máu)	Fenclofenac (thuốc chống viêm không - steroid)
Heroin	Salicylat (liều cao)
Điều trị thay thế levothyroxin (T_4)	Chloral hydrat
Methadone (có thể gây tăng cả T_3)	Asparaginase
Perphenazin	

Bảng 9-6. Sử dụng các xét nghiệm tuyến giáp thích hợp

Mục đích	Xét nghiệm	Đánh giá
Sàng lọc	TSH huyết thanh (phương pháp nhạy)	Xét nghiệm nhạy nhất để chẩn đoán cường giáp và suy giáp tiên phát
	T_4 tự do (FT_4)	Xét nghiệm rất có giá trị
	T_4 (RIA)	Thay đổi theo TBG
	T_3 gắn hạt nhựa (T_3RU)	Thay đổi nghịch theo TBG
	Chỉ số thyroxin tự do	Sự kết hợp hữu ích giữa T_4 và T_3U
Để chẩn đoán suy giáp	TSH huyết thanh	Cao trong suy giáp tiên phát và thấp trong suy giáp thứ phát.
	Các kháng thể kháng thyroglobulin và kháng hydroperoxydase	Cao trong viêm tuyến giáp Hashimoto
Để chẩn đoán cường giáp	TSH huyết thanh (phương pháp nhạy)	Bị ức chế trừ u tuyến yên tiết TSH hoặc quá sản tuyến yên (hiếm)
	T_3 (RIA)	Cao
	Xạ hình và độ tập trung ^{123}I	Tăng lan toả hoặc vùng "nóng"
	Kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng tiểu thể	Cao trong bệnh Graves
	Kháng thể recepter TSH (TSH - R Ab)	Thường dương tính trong bệnh Graves
Để chẩn đoán nhân giáp	Chọc hút kim nhỏ (FNA)	Là phương pháp chẩn đoán ung thư giáp tốt nhất
	Xạ hình và độ tập trung ^{123}I	Ung thư thường là vùng lạnh. Kém tin cậy hơn chọc hút kim nhỏ.
	Xạ hình ^{99m}Tc	Có vùng mạch hoặc vùng không mạch
	Siêu âm	Nhân đặc hoặc nang. Nang đồng nhất thường không là phải ác tính

1. CÁC XÉT NGHIỆM TUYẾN GIÁP BẰNG HUYẾT THANH

Đo TSH bằng phương pháp miễn dịch (immunoassay)

Phương pháp đo siêu nhạy "thế hệ thứ ba" có thể phát hiện được mức TSH thấp tới 0,01 mU/l. Để chẩn đoán cường giáp nên sử dụng phép đo nhạy (thế hệ thứ hai) đo được nồng độ TSH thấp tới 0.1 mU/l. Do có thể có sự khác biệt giữa các phương pháp đo TSH khác nhau nên khi thấy kết quả bất thường nên cẩn thận kiểm tra lại bằng một phép đo khác.

Nồng độ TSH **giảm** ở các bệnh nhân cường giáp tiên phát (bệnh Graves, bướu đa nhân độc, nhân độc, viêm tuyến giáp bán cấp hoặc do giải phóng các hormon dự trữ gặp trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto). Nồng độ TSH cũng có thể bị ức chế ở một số người có bài tiết hormon giáp tự động (autonomous) nhưng lâm sàng là bình giáp (ví dụ người bình giáp có bệnh mắt Graves). TSH cũng bị ức chế do dùng hormon giáp thay thế với số lượng vừa phải hoặc quá lớn. Ngoài ra TSH cũng thường thấp trong nhiều bệnh ngoài tuyến giáp nhưng thường không có biểu hiện lâm sàng khác với suy tuyến yên.

Dopamin có thể ức chế TSH và có thể gây suy giáp thứ phát thực sự nếu dùng kéo dài. TSH giảm còn có thể gặp ở phụ nữ có thai (đặc biệt có ốm nghén), u nguyên bào nuôi tiết hCG, loạn thần cấp (chiếm tỷ lệ 1%) và dùng corticoid liều cao. Một số thuốc ức chế TSH nhẹ mà không gây cường giáp trên lâm sàng như thuốc kháng viêm không steroid, thuốc ngủ và các thuốc chẹn kênh calci (đặc biệt là nifedipin và verapaml ngoại trừ diltiazem).

Ở những người tuổi từ 60 trở lên, lâm sàng là bình giáp, 3% có TSH rất thấp (≤ 0,1 mU/l) và 9% có TSH thấp (0,1- 0,4 mU/l). Khả năng xuất hiện rung nhĩ cao hơn ở nhóm TSH thấp (2,8%/ năm) so với nhóm có TSH bình thường (1,1%/năm). Các bệnh nhân TSH rất thấp mà không có triệu chứng chỉ cần theo dõi sát, không điều trị gì trừ khi có rung nhĩ hoặc có các triệu chứng khác của cường giáp.

TSH **tăng** ở những bệnh nhân suy giáp tiên phát (hoặc lâm sàng hoặc cận lâm sàng). TSH có thể cao hoặc bình thường không phù hợp ở một số ít bệnh nhân cường giáp do bướu tân tạo hoặc không bướu tuyến yên bài tiết bất thường thyrotropin. Các bệnh tự miễn cũng có thể gây tăng nồng độ TSH giả tạo do có tương tác với phản ứng thử. TSH có thể tăng thoáng qua ở giai đoạn phục hồi của một số bệnh ngoài tuyến giáp và ở 14% bệnh nhân

loạn thần cấp lúc vào viện; ở đại đa số các bệnh nhân này TSH sẽ trở về mức bình thường. TSH có thể tăng nhẹ ở một số người, đặc biệt là phụ nữ già (chiếm tỷ lệ 10%). Các bệnh nhân này nếu có T_4 bình thường cần phải được thăm khám kỹ để phát hiện các dấu hiệu ẩn của suy giáp như mệt mỏi, trầm cảm, tăng lipid máu. Khoảng 18% những người này sẽ bị suy giáp thực sự về sau.

Đo FT_4 bằng phương pháp miễn dịch

Xét nghiệm FT_4 là đo trực tiếp nồng độ thyroxin (T_4) tự do (free-không bị gắn với protein) trong huyết thanh. FT_4 chỉ chiếm 0,025% nồng độ T_4 toàn phần trong máu, đó là dạng có tác dụng chuyển hóa duy nhất của T_4 nó xâm nhập tự do vào các tế bào để tạo ra tác dụng.

Nếu tiến hành chính xác, phép thử này ưu thế hơn so với phép thử T_4 toàn phần và chỉ số T_4 tự do vì nó không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi protein gắn. Nó là xét nghiệm được lựa chọn để theo dõi sự thay đổi bài tiết T_4 trong quá trình điều trị cường giáp. Tuy nhiên phép thử FT_4 có một số nhược điểm, nồng độ FT_4 trong máu có thể bị ức chế ở bệnh nhân bị bệnh (không phải tuyến giáp) nặng. Ở các bệnh nhân dùng heparin thấy FT_4 có thể cao giả, đặc biệt nếu bệnh nhân có lọc máu. FT_4 có thể tăng thoáng qua trong các bệnh cấp tính khi protein gắn với hormon giáp giảm đi.

Đo T_4 bằng phương pháp miễn dịch

Xét nghiệm này đo tổng nồng độ thyroxin trong huyết thanh (cả dạng gắn và dạng tự do). Mức T_4 tăng xác nhận chẩn đoán lâm sàng của cường giáp, còn mức T_4 giảm xác nhận chẩn đoán lâm sàng của suy giáp. Xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi trạng thái của các thyroxin gắn (bảng 9-6). Do đó xét nghiệm này thường làm cùng với T_3 gắn hạt nhựa để tính chỉ số T_4 tự do.

T_3 (hoặc T_4) gắn hạt nhựa

Đây là một xét nghiệm gián tiếp nghịch của các protein gắn các hormon giáp huyết thanh (TBP- thyroid- binding proteins), nó cao nếu protein gắn thấp. Phép thử được thực hiện nhờ cho thêm T_3 hoặc T_4 đánh dấu vào mẫu huyết thanh thử. Nó sẽ cạnh tranh với thyroxin của bệnh nhân để gắn với TBP. Sau đó cho thêm vào hỗn hợp này các hạt nhựa có gắn hormon giáp, rồi đo lượng hạt nhựa gắn với các hormon đánh dấu. Nếu lượng hạt nhựa gắn mà cao có nghĩa là nồng độ TBP trong máu bệnh nhân thấp hay là nồng độ thyroxin cao.

Xét nghiệm này được sử dụng như một yếu tố phụ thêm để nhằm tính đúng nồng độ thyroxin toàn phần trong huyết thanh bởi ảnh hưởng của việc tăng hoặc giảm gắn với protein, tạo thành chỉ số thyroxin tự do (xem phần dưới). Kết quả T_3 gắn hạt nhựa thấp (TBP cao) gặp ở người dùng estrogen, có thai, viêm gan cấp, tăng TBP di truyền và suy giáp. Kết quả cao (TBP thấp) gặp ở bệnh nhân cường giáp, bệnh gan mạn tính, hội chứng thận hư, dùng các steroid đồng hóa và dùng glucorticoid liều cao.

Chỉ số thyroxin tự do (FTI)

Kết quả T_4 và T_3 gắn hạt nhựa (T_4 x T_3 gắn) giúp điều chỉnh các bất thường của thyroxin gắn. Phép đo FT_4 tốt cho kết quả chính xác hơn rất nhiều.

FTI, được tính toán dựa vào T_3 gắn hạt nhựa, có thể cao ở các bệnh nhân bình giáp có tăng thyroxin máu rối loạn albumin máu có tính chất gia đình (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia). Đây là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, lành tính trong đó các phân tử albumin bất thường gắn T_4 với ái lực cao hơn rất nhiều so với T_3. T3 gắn hạt nhựa không giảm (không bù trừ cho lượng tăng gắn protein như trong trường hợp TBG quá cao), vì trong phép thử T3 gắn hạt nhựa thì T_3 không bị ảnh hưởng nhiều. Nồng độ FT_4 và TSH trong huyết thanh là bình thường.

T_3

Xét nghiệm này có giá trị trong chẩn đoán nhiễm độc giáp có T_4 bình thường (nhiễm độc giáp T_3). Nó không có tác dụng để chẩn đoán suy giáp.

FT_3

Xét nghiệm này đo lượng rất nhỏ T_3 lưu hành ở dạng không gắn với protein. Đôi khi nó có giá trị chẩn đoán cường giáp ở những phụ nữ uống estrogen và thyroxin thay thế.

2. XẠ HÌNH TUYẾN GIÁP VÀ ĐO ĐỘ TẬP TRUNG IOD PHÓNG XẠ

Đo độ tập trung iod phóng xạ (^{123}I hoặc ^{131}I) tại tuyến giáp

A. Cao

Bệnh Graves, chế độ ăn thiếu iod, bướu nhân độc, có thai, viêm tuyến

giáp Hashimoto giai đoạn sớm, một số bệnh thiếu hụt enzym ở tuyến giáp, hội chứng thận hư, giai đoạn phục hồi của viêm tuyến giáp bán cấp và giai đoạn phục hồi của hiện tượng hormon tuyến giáp bị ức chế.

B. Thấp

Ăn nhiều iod hoặc dùng các chế phẩm có chứa iod (như thuốc, chất cản quang), dùng thuốc kháng giáp trạng, dùng hormon tuyến giáp, viêm tuyến giáp bán cấp, tổn thương tuyến giáp (do viêm tuyến giáp, phẫu thuật hoặc tia xạ), suy tuyến yên, tuyến giáp lạc chỗ, tăng urê máu, bệnh Graves nặng (tốc độ thay thế cao), suy tim và một số bất thường enzym tuyến giáp.

XẠ HÌNH TUYẾN GIÁP (Radioiodne Scans- RAI)

Tiến hành ghi hình tuyến giáp thẳng góc với cổ bệnh nhân sau khi cho bệnh nhân uống iod phóng xạ sẽ thu được hình ảnh tuyến giáp bắt iod có kích thước thực. Xạ hình iod phóng xạ còn có giá trị phát hiện các di căn của ung thư tuyến giáp. Sau điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I, tiến hành ghi hình toàn bộ cơ thể bệnh nhân để phát hiện di căn.

3. CÁC XÉT NGHIỆM KHÁC

Kháng thể kháng tuyến giáp

Trong bệnh Graves và viêm tuyến giáp Hashimoto thường có kháng thể kháng nhiều thành phần cấu tạo của tuyến giáp (thyroglobulin và thyroperoxidase). Khoảng 5- 10% người bình thường cũng có kháng thể kháng tuyến giáp, tỷ lệ này tăng lên theo tuổi. Khoảng 20% các bệnh nhân nằm viện được phát hiện có kháng thể kháng tuyến giáp nhưng hiệu giá có xu hướng thấp và cũng tăng theo độ tuổi. Hiệu giá kháng thể kháng receptor TSH (TSH- R Ab) cao ở khoảng 80% các bệnh nhân Graves. Hiệu giá kháng thể này cùng với kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng thyroperoxidase thường giảm trong thời kỳ có thai và trong khi đang điều trị bệnh Graves bằng các thuốc kháng giáp trạng tổng hợp. Sự thay đổi hiệu giá TSH- R Ab được dùng để dự đoán tỷ lệ tái phát của bệnh Graves sau khi điều trị thuốc thiourea kéo dài.

Nồng độ thyroglobulin huyết thanh

Nồng độ thyroglobulin huyết thanh trong các bệnh tuyến giáp tự miễn, tổn thương tuyến giáp hoặc viêm tuyến giáp và ung thư tuyến giáp. Bản thân nồng độ thyroglobulin ít có giá trị để chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt các bệnh trên nhưng nó là một mốc hữu ích ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp vì nó cho biết sự tái phát của bệnh và sự cần thiết phải thăm khám và điều trị thêm. Không được nhầm thyroglobulin huyết thanh với hormon giáp gắn globulin trong huyết thanh (thyroid binding globulin). (xem ở phần trên).

Xét nghiệm calcitonin

Calcitonin cao gặp trong ung thư tuyến giáp thể tủy, tăng urê máu, tăng calci máu, thiếu máu ác tính, viêm tuyến giáp và có thai. Ngoài ra calcitonin cao còn gặp trong nhiều bệnh ác tính khác như ung thư phổi (45%), ung thư tụy, ung thư vú (38%) và ung thư đại tràng (24%).

Siêu âm

Siêu âm có thể được dùng để hướng dẫn chọc hút sinh thiết bằng kim mảnh các nang hoặc các nhân nghi ngờ trên lâm sàng. Ở các bệnh nhân đã có chẩn đoán bệnh ác tính của tuyến giáp, siêu âm vùng cổ để kiểm tra, khu trú và xác định số lượng các u còn sót lại hoặc tái phát. Siêu âm phát hiện được các nhân nhỏ không sờ thấy trên lâm sàng ở khoảng một nửa các tuyến giáp được coi là bình thường, các nhân này rất hiếm khi là ác tính.

Chọc sinh thiết tuyến giáp bằng kim nhỏ

Chọc hút mô tuyến giáp bằng kim nhỏ (cỡ 25) rất có giá trị trong chẩn đoán các bệnh tuyến giáp, đặc biệt là chẩn đoán các nhân tuyến giáp. Kỹ thuật này được ưa dùng để chẩn đoán các khối u tuyến giáp.

4. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC BỆNH NGOÀI TUYẾN GIÁP VÀ CÁC THUỐC ĐỐI VỚI XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp dẫn đến kết quả xét nghiệm bị sai lạc khi đánh giá nhược năng hoặc ưu năng tuyến giáp trên các bệnh có chức năng tuyến giáp bình thường về mặt lâm sàng (bảng 9-5).

Thyroxin huyết thanh thường thấp ở những người mắc bệnh này khi bị thiếu calo hoặc chịu đại phẫu thuật. Ở những người này, có sự tăng chuyển hoá T_4 thành T_3 chuyển đổi (reverse T_3 - rT_3). Hơn nữa, ở hầu hết các bệnh nhân bị bệnh nặng, có sự ức chế gắn hormon giáp vào protein huyết thanh trong hệ tuần hoàn. Điều này làm cho khả năng bắt nhựa gắn của hormon tuyến giáp (rT_3U) bị sai lạc thấp đi gây ra chỉ số thyroxin tự do thấp. Mức T_4 thấp ở các bệnh nhân nặng không có tổn thương tuyến giáp cho thấy tiên lượng nặng. Ở các bệnh nhân này, nồng độ $T_4 < 3$ μg/dl thì tỷ lệ tử vong 84%.

Xét nghiệm trực tiếp thyroxin tự do cho thấy FT_4 thấp ở các bệnh nhân bị bệnh nặng. Vì các nghiên cứu dùng thyroxin thay thế cho các bệnh nhân này không thấy cải thiện được khả năng sống sót nên những bệnh nhân này được coi là có tuyến giáp bình thường.

TSH có xu hướng bị ức chế ở các bệnh nhân nặng làm cho chẩn đoán suy giáp tiên phát xảy ra đồng thời trở nên khó khăn hơn, mặc dù có bướu giáp cổ (gợi ý cho chẩn đoán).

Các nhà lâm sàng cần phải quyết định liệu các bệnh nhân nặng như vậy (T_4 thấp nhưng TSH không cao) có thể có suy giáp do suy tuyến yên không. Những bệnh nhân không có triệu chứng tổn thương nào vùng tuyến yên hoặc vùng dưới đồi thì không thể đột ngột xuất hiện suy tuyến yên trong khi bị bệnh. Các bệnh nhân bị đái tháo nhạt, suy tuyến yên hoặc có biểu hiện tổn thương thần kinh trung ương có thể điều trị thử bằng thyroxin. Các bệnh nhân điều trị dopamin kéo dài có thể bị suy giáp thực sự do dopamin ức chế trực tiếp tế bào tiết TSH.

BƯỚU NHÂN GIÁP TRẠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Một hoặc nhiều nhân giáp trạng là thường gặp khi thăm khám tuyến giáp kỹ lưỡng.
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp là bắt buộc.
- Sinh thiết tuyến giáp được tiến hành với các nhân đơn độc hoặc đơn nhân to trội hẳn hoặc ở người có tiền sử tia xạ vùng đầu cổ.
- Siêu âm tuyến giáp đôi khi có ích cho sinh thiết và theo dõi bệnh
- Theo dõi trên lâm sàng là cần thiết.

Nhận định chung

Bướu giáp to có thể to lan tỏa hoặc không đều (tạo nhân) và thường được phát hiện khi khám thực thể. Hay gặp bướu nhân giáp trạng ở vùng thiếu iod trong chế độ ăn (xem phần các rối loạn thiếu hụt iod, ở dưới). Bệnh nhân có tiền sử chiếu tia xạ vùng đầu cổ có khoảng 25% nguy cơ phát triển bệnh tuyến giáp trong những năm sau này, với tỷ lệ cao bị ung thư tuyến giáp. Ngoài ra, một nhân đơn độc sờ được trên lâm sàng thì phần lớn thường là u tuyến giáp lành tính hoặc nhân keo u tuyến giáp đôi khi có hoạt động chức năng đủ để gây ra nhiễm độc giáp. Các bệnh khác của tuyến giáp có thể là nang giáp, viêm tuyến giáp, nhiễm trùng, ung thư tiên phát hoặc di căn của ung thư nơi khác tới.

Đánh giá lâm sàng (bảng 9-7)

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tuyến giáp được khám tốt nhất ở trong phòng có ánh sáng tốt. Bệnh nhân ở tư thế ngồi, uống nước và vùng cổ trước được quan sát trong khi nuốt. Tuyến giáp chuyển động lên trên khi nuốt và có thể nhìn thấy được sự to ra và mất cân xứng của tuyến giáp ở người có cổ gầy. Sờ tuyến giáp được làm tốt nhất ở tư thế đứng sau lưng, bệnh nhân ngồi thầy thuốc dùng ngón tay thứ 2 và thứ 3 của cả hai bàn tay để sờ tuyến giáp. Mỗi khi bệnh nhân nuốt, người thầy thuốc có thể cảm nhận được chuyển động của các nhân giáp ngay dưới các ngón tay. Vị trí của bất kỳ nhân giáp nào đều được xác định cùng với kích thước độ rắn chắc và sự nhạy cảm đau của nhân. Cần khám xét vùng cổ kỹ tìm hạch hạch huyết bệnh lý. Tuyến giáp to cần nghe tìm tiếng thổi.

Cần hỏi bệnh và khám tìm các dấu hiệu và triệu chứng cường giáp hoặc suy giáp và bệnh mắt liên quan đến tuyến giáp (xem ở dưới).

Bệnh nhân được phát hiện tuyến giáp to cần hỏi thêm tiền sử gia đình và tiền sử bản thân về bệnh lý tuyến giáp, tiền sử điều trị vùng tia xạ vùng đầu hoặc vùng cổ hoặc tia xạ vùng khác.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bướu nhân giáp trạng có chỉ định kiểm tra chức năng tuyến giáp. Xác định nồng độ TSH huyết thanh và thyroxin tự do (FT_4) được ưu tiên. Các xét nghiệm tìm kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng thyroperoxidase có thể cũng có ích. Nồng độ các kháng thể này tăng cao gặp

trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto. Dù sao thì viêm tuyến giáp thường tồn tại cùng với ác tính, do đó một nhân nghi ngờ thì chọc hút sinh thiết. **Sinh thiết chọc hút kim nhỏ**(FNA - sine-needle aspiration) là phương pháp tốt nhất xác định một nhân giáp ác tính. Kim cỡ 25G được dùng sinh thiết các nhân nghi ngờ. Kim được gắn với bơm tiêm có đầu gắn đặc biệt. Sinh thiết được làm không cần gây tê tại chỗ. Cần phải cẩn thận tránh làm dây máu hỏng bệnh phẩm. Bệnh phẩm lấy được đặt lên một lam kính; đặt một lam kính thứ hai lên trên bệnh phẩm này, sau đó kéo lam kính về một bên sẽ tạo ra được sự dàn đều mỏng. Một lam kính được để khô tự nhiên trong khi lam kính khác được cố định trong cồn 95%. Có thể thu được hai hoặc nhiều hơn các bệnh phẩm sinh thiết và gửi cho nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm đọc kết quả.

Trong một tài liệu sinh thiết tuyến giáp, người ta thấy khoảng 70% các nhân là lành tính, 10% là u tân tạo thuộc nang tuyến (nghi ngờ ác tính), 5% là ác tính và 15% là không chẩn đoán được. Tổng hợp lại có khoảng 20% các trường hợp nghi ngờ về mặt tế bào học là ác tính, nhưng nguy cơ này sẽ cao hơn ở các bệnh nhân trẻ và ở những người có nhân cố định (ít di động) hoặc nhân có đường kính lớn hơn 3cm. Phần lớn các bệnh nhân này trải qua phẫu thuật tuyến giáp. Một nhóm ít các bệnh nhân nhiều tuổi hơn có các nhân nghi ngờ ác tính về mặt tế bào học (các nhân < 4cm đường kính) có tỷ lệ ác tính là 5%. Các bệnh nhân này được chọn để theo dõi lâm sàng và siêu âm 6 tháng 1 lần.

Các nhân nang mềm chứa thanh dịch thường lành tính nhưng cũng nên làm tế bào học dịch này. Các nhân nang mềm chứa thanh dịch máu có khả năng ác tính cao hơn. Nếu không chẩn đoán được tế bào học (do bị pha loãng với máu hoặc quá ít tế bào) và tổn thương vẫn sờ thấy được thì chọc hút sinh thiết kim nhỏ được nhắc lại.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Từ khi có sinh thiết kim nhỏ, xạ hình giáp với ^{123}I hoặc ^{131}I được sử dụng ít hơn trong việc đánh giá nhân giáp, bởi vì cả hai loại giảm chức năng (nhân lạnh) và tăng chức năng (nhân nóng) đôi khi cũng có thể là ác tính. Xạ hình giáp và đo độ tập trung iod phóng xạ có ích trong trường hợp bệnh nhân có các triệu chứng cường giáp (xem chương cường giáp ở dưới). Siêu âm đánh giá các nhân giáp trạng có thể có ích xác định một nhân giáp sờ được trên lâm sàng thực sự là một hay nhiều nhân, siêu âm ít có khả năng xác định sự

ác tính của nhân. Siêu âm cũng có ích trong theo dõi các nhân giáp và giúp cho sinh thiết nhân trong các trường hợp khó. Siêu âm giáp nhìn chung được ưa chuộng hơn CT và MRI vì tính chính xác, dễ làm và giá thành rẻ hơn.

Bảng 9- 7. Đánh giá lâm sàng các bướu nhân tuyến giáp[1]

Đánh giá lâm sàng	Độ ác tính thấp	Độ ác tính cao
Bệnh sử	Tiền sử gia đình có bướu cổ: sống ở vùng có bướu cổ dịch tễ	Tiền sử tia xạ vùng đầu, cổ hoặc ngực; giọng khàn.
Khám thực thể	Nữ, nhiều tuổi, nhân mềm, bướu đa nhân	Nam trẻ tuổi, nhân chắc cứng; liệt giây thanh âm, hạch to, có gi căn xa
Xét nghiệm huyết thanh	Nồng độ các kháng thể kháng giáp tăng cao; trên xét nghiệm có biểu hiện của suy giáp hoặc cường giáp	
Sinh thiết kim nhỏ	Nhân keo hoặc adenoma	Ung thư dạng nhú, ung thư dạng nang, ung thư tuỷ giáp hoặc ung thư không biệt hoá
Kỹ thuật:		
Xạ hình với ^{131}I	Nhân "nóng"	Nhân "lạnh"
Siêu âm	Tổn thương u nang	Tổn thương đặc
Chụp X quang	Calci hoá giống vỏ sò	Calci hoá đốm nhỏ
Liệu pháp thyroxin	Giảm sau dùng 0,05 - 0,1 mg/ngày trong 6 tháng hoặc hơn	Tăng kích thước

[1] Nhân nghi ngờ trên lâm sàng cần được đánh giá bằng sinh thiết hút kim nhỏ.

Điều trị

Tất cả các nhân giáp trạng, kể cả các nhân có tế bào học lành tính, cần được theo dõi định kỳ đều đặn, khám sờ nhân tuyến giáp và sinh thiết lại nếu nhân to ra. Những bệnh nhân có tăng nồng độ TSH huyết thanh thì được điều trị thay thế thyroxin với nhân nhỏ không cần dùng thyroxin. Đối với nhân có kích thước lớn hơn (> 2cm), nếu kết hợp với nồng độ TSH

bình thường hoặc cao thì dùng natrilerothyproxin (0,05- 0,1 mg/ngày) để "kìm hãm" nhân không to ra. Không dùng levothyroxin nếu nồng độ TSH thấp, vì TSH thấp chứng tỏ là tuyến giáp tự động bài tiết hormon và như vậy dùng levothyroxin điều trị là không có hiệu quả và có thể gây ra nhiễm độc giáp trên lâm sàng. Dùng levothyroxin lâu dài ức chế TSH có khuynh hướng giữ cho nhân không to ra và chỉ có một số ít nhân sẽ nhỏ lại thực sự. Trong một nghiên cứu kéo dài 5 năm nhận thấy rằng ở nhóm bệnh nhân được điều trị thì sự phát triển thêm các nhân là ít hơn so với nhóm chứng (chỉ là 8% so với 29% trong nhóm chứng). Dùng levothyroxin ức chế là phù hợp nhất đối với các bệnh nhân trẻ tuổi. Tất cả các bệnh nhân cần được định kỳ kiểm tra cẩn thận về lâm sàng, sờ nắn tuyến giáp hoặc siêu âm. Không dùng levothyroxin cho những bệnh nhân có bệnh tim mạch vì nó làm tăng nguy cơ đau thắt ngực và loạn nhịp tim. Rõ ràng rằng dùng levothyroxin điều trị gây giảm nhẹ tỷ trọng xương ở nhiều phụ nữ sau mãn kinh mà không sử dụng estrogen thay thế; estrogen có tác dụng bảo vệ trong trường hợp này. Những bệnh nhân có nguy cơ bị loãng xương được khuyên đo tỷ trọng xương định kỳ.

A. Nhân đặc giáp trạng

Các nhân đặc giáp trạng sờ được trên lâm sàng cần được sinh thiết chọc hút kim nhỏ (xem ở trên). Một nhân đặc giáp trạng sờ thấy được ở một người có tiền sử điều trị tia xạ vùng đầu và cổ từ lâu (hoặc tiếp xúc với bụi phóng xạ hạt nhân) được coi là có nguy cơ ác tính và nhân này cần được phẫu thuật cắt bỏ. Các nhân dạng nang dịch có thể giải quyết bằng chọc tháo và làm xét nghiệm tế bào học, như vậy có thể làm xẹp nang. Dù sao các nang có khuynh hướng tái phát, cần phải chọc hút nhiều lần. Các nhân đặc ở bệnh nhân có cường giáp được chỉ định ghi hình bằng iod phóng xạ để phân biệt adenoma nhiễm độc và bệnh Graves trong phần lớn các trường hợp. Dù sao thì bệnh Graves đôi khi có thể ở một thùy do thùy bên đối diện không phát triển, vì vậy cần tìm thêm các kháng thể kháng giáp để giúp chẩn đoán phân biệt.

Một nhân nóng thường lành tính nhưng cần được cắt bỏ để điều trị cường giáp.

B. Bướu giáp đa nhân

Tuyến giáp có nhiều nhân có khả năng là bướu đa nhân lành tính. Tuy nhiên, sinh thiết chọc hút kim nhỏ vào bất kỳ nhân nào to lên hoặc to nhất

hoặc rắn chắc. Các bướu to kéo dài sau xương ức hiếm khi là ác tính nhưng cũng có thể được theo dõi bằng CT hoặc MRI. Bướu tiếp tục to ra hoặc có triệu chứng ép là lý do chỉ định phẫu thuật cắt bỏ. Các bệnh nhân thấy có cường giáp có thể được ghi hình và đo độ tập trung với iod phóng xạ để đánh giá thêm, nhất là nếu xem xét điều trị bằng ^{131}I.

C. Các nhân giáp trạng không sờ thấy

Các nhân giáp nhỏ, không sờ thấy trên lâm sàng được phát hiện khoảng 50% các trường hợp chẩn đoán hình ảnh vùng cổ (MRI, CT, siêu âm), mà các kỹ thuật này đã được thực hiện vì những lý do khác. Trên một loạt các trường hợp này, chỉ 2% là có biểu hiện ác tính rõ sau khi phẫu thuật cắt bỏ. Những ung thư nhú rất nhỏ (micropapillary) là dạng biến đổi của bình thường. Khi phẫu thuật tuyến giáp do các bệnh lành tính, lấy 2mm phần cắt bỏ xem xét cẩn thận thì những ung thư nhú rất nhỏ này gặp ở 24% các trường hợp. Như vậy có vẻ rằng phần lớn các ổ vi thể này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong các báo cáo bệnh lý ngoại khoa của ung thư nhú rất nhỏ này, không chứng minh có sự xâm lấn trong quá trình theo dõi và điều trị. Chẩn đoán ung thư trong các trường hợp này là không có lý do xác đáng và có thể gây hại. Nói một cách khác, các carcinoma nhú rất nhỏ này là lành tính. Tất cả các nhân dạng này cần được theo dõi hàng năm bằng thăm khám sờ nắn vùng cổ và dùng thyroxin ức chế nhẹ TSH. Vì lý do đó mà sinh thiết chọc hút kim nhỏ dưới sự hướng dẫn của siêu âm chỉ được chỉ định cho những người có nhân đường kính trên 1,5 cm không sờ thấy và những người có tiền sử chiếu xạ vùng đầu cổ.

Tiên lượng

Hầu hết các nhân giáp là lành tính. Các nhân lành tính có khuynh hướng tồn tại hoặc phát triển chậm nhưng nó cũng có thể thoái triển. Chỉ khoảng 1% các nhân lành tăng kích thước trong quá trình theo dõi. Sự chuyển thành nhân ác tính là hiếm. Nói chung, ung thư tuyến giáp biệt hóa có tiên lượng rất tốt nhưng có thể gặp di căn. Bướu đa nhân có khuynh hướng tồn tại hoặc to ra chậm, ngay cả ở những vùng thiếu iod khi dùng lại đủ iod cũng thường không làm bướu nhỏ lại được. Bệnh nhân có những nhân giáp nhỏ, không sờ thấy được trên lâm sàng mà chỉ do tình cờ phát hiện được thì có nguy cơ rất thấp bị ác tính, thậm chí nếu là ác tính thì cũng ít ảnh hưởng tới sức khoẻ và tỷ lệ tử vong rất thấp.

UNG THƯ GIÁP TRẠNG (bảng 9-8)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến giáp to ra không đau
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp thường bình thường.
- Có thể có tiền sử tia xạ vùng đầu và cổ
- Chọc hút tuyến giáp có kết quả dương tính

Nhận định chung

Tỷ lệ mắc ung thư giáp trạng (loại biệt hóa) dạng nang tuyến và dạng nhú tăng theo tuổi. Tỷ lệ giữa nữ: nam là 3: 1. Ung thư giáp trạng phát triển trên lâm sàng chiếm ít hơn 1% các loại ung thư nhưng ở dạng carcinoma nhỏ (microcarcinoma) thì có thể lên tới 35% các trường hợp mổ tử thi tuyến giáp ở người lớn. Hầu hết các ung thư tuyến giáp biệt hóa (dạng nhú hoặc dạng nang tuyến) tiết thyroglobulin, vì vậy có thể coi nó là mốc khối u dùng để theo dõi sau khi mổ cắt tuyến giáp toàn bộ.

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là hay gặp nhất. Ung thư dạng nhú đơn thuần hoặc hỗn hợp nhú nang tuyến chiếm khoảng 76% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Ung thư thường thể hiện là một nhân đơn độc nhưng cũng có thể xuất hiện trên bướu đa nhân. Các bệnh nhân có tiền sử điều trị tia xạ ngoài ở vùng đầu hoặc cổ từ thời thơ ấu thì tăng nguy cơ bị bệnh suốt đời. Tương tự, tuổi ấu thơ mà phơi nhiễm với iod đồng vị phóng xạ trong bụi hạt nhân (ví dụ sau thảm họa Chernobyl) mang nguy cơ cao bị ung thư nhú giáp trạng phát triển trong những năm sau này. Bệnh cũng có thể mang tính gia đình (3%) hoặc kết hợp với bệnh Cowden hoặc polyp tuyến ở đại tràng (adenomatous polyposis coli).

Nói chung, ung thư nhú giáp trạng là ung thư xâm lấn ít nhất. Dù sao thì khối u này cũng lan theo đường bạch huyết trong tuyến tạo thành đa ổ trong 60% các trường hợp và bao gồm cả hai thùy trong 30% các trường hợp. Nó xâm lấn các hạch bạch huyết tại chỗ và trong vùng, đôi khi di căn phổi. Ghi xạ hình giáp với iod phóng xạ thường thấy ung thư nhú là nhân tương đối lạnh; dù sao thì phần lớn ung thư loại này đều bắt một chút iod, nên sau khi phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ, người ta có thể dùng iod để có thể phát hiện di căn và có thể điều trị. Hình ảnh mô bệnh học u nhú đặc trưng có nguy cơ tái phát cao hơn: loại tế bào cao, tế bào hình trụ và xơ hóa lan tỏa.

Ung thư nhú mạn tính đôi khi có thể trải qua thoái biến thành một ung thư xâm lấn.

Ung thư dạng nang tuyến chiếm khoảng 16% bệnh lý ác tính của tuyến giáp và nhìn chung là xâm lấn hơn ung thư nhú. Hiếm khi ung thư nang tuyến bài tiết thyroxin đủ để gây ra nhiễm độc giáp trừ khi kích thước khối u đủ lớn. Di căn thường thấy ở các hạch cổ, xương và phổi. Phần lớn các ung thư nang tuyến đều háo bắt iod nên sau khi đã phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ thì sử dụng ^{131}I để chẩn đoán di căn và điều trị. Hình ảnh mô bệnh học nang tuyến đặc trưng có nguy cơ cao di căn và tái phát: tế bào ít biệt hóa và tế bào Hiirthle biến đổi (là tế bào ung thư). Các biến đổi muộn hiếm khi bắt iod phóng xạ.

Ung thư tủy giáp chiếm khoảng 4% các ung thư tuyến giáp. Khoảng 1/3 là tự phát, 1/3 mang tính gia đình và 1/3 kết hợp với ung thư đa tuyến nội tiết (MEN) typ 2. Vì vậy, phát hiện ung thư tủy giáp thì nên theo dõi, khám cả gia đình. Ung thư tủy giáp phát sinh từ các tế bào giáp cạnh nang tuyến mà các tế bào này có thể bài tiết calçitonin, prostaglandin, serotonin, ACTH, CRH và các peptid khác. Các peptid này, có thể gây ra các triệu chứng và được sử dụng như là chất đánh dấu (marker) khối u. Các di căn sớm tại chỗ thường có, và thường di căn tới các cơ lân cận, tới khí quản, tới các hạch tại chỗ và hạch vùng trung thất. Cuối cùng, di căn muộn có thể thấy ở xương, phổi, thượng thận hoặc gan. Khối u này không bắt iod.

Ung thư giáp trạng không biệt hóa chiếm khoảng 1% các ung thư giáp. Ung thư này thường xuất hiện ở những bệnh nhân lớn tuổi với khối u to lên nhanh chóng trên bướu đa nhân. Nó là ung thư tuyến giáp xâm lấn nhiều nhất, di căn sớm tới các hạch lân cận và tới các vị trí ở xa khác. Triệu chứng chèn ép tại chỗ bao gồm nuốt nghẹn và liệt dây thanh âm. Khối u này không bắt iod.

Các ung thư loại khác chiếm khoảng 3% ung thư giáp trạng. U lympho của tuyến giáp thường gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới. Thường biểu hiện là khối to lên nhanh chóng, rất đau và phát sinh trên bướu đa nhân hoặc bướu giáp to lan tỏa do các bệnh viêm tuyến giáp tự miễn. Do vậy có thể nhầm lẫn về mặt vi thể. Khoảng 20% các trường hợp có kèm theo suy giáp. U lympho tuyến giáp cũng được coi là một phần của u lympho toàn thân được điều trị bằng hóa chất. Phẫu thuật cắt tuyến giáp hiếm khi được thực hiện. U lympho có thể là di căn của các ung thư bao gồm: từ tuyến giáp, đặc biệt là từ phế quản, từ vú, từ ung thư thận và u hắc tố ác tính.

Biểu hiện lâm sàng

A.Các triệu chứng và dấu hiệu

Dấu hiệu chủ yếu của ung thư giáp trạng là nhân thuộc tuyến giáp sờ thấy được, chắc và không căng. Hạch vùng cổ trước có thể to ra. Ung thư giáp biệt hóa di căn đôi khi có thể tiết lượng hormon giáp đủ để gây nhiễm độc giáp.

Ung thư tủy giáp thường gây ra cơn bốc hoả và ỉa chảy (30%), mệt mỏi và các triệu chứng khác; khoảng 5% phát triển hội chứng Cushing do sự bài tiết ACTH hoặc CRH. Những khối u không biệt hóa hoặc khối u tồn tại từ lâu có thể gây chèn ép các mô lân cận làm liệt dây thần kinh quặt ngược thanh quản hoặc nhân của nó dính chặt vào các cấu trúc xung quanh.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Các xét nghiệm chức năng giáp trạng nói chung bình thường trừ khi có kèm theo viêm tuyến giáp. Ung thư nang có thể tiết thyroxin đủ để ức chế TSH và gây ra nhiễm độc giáp trên lâm sàng.

Thyroglobulin huyết thanh cao trong hầu hết các trường hợp ung thư dạng nhú và dạng nang có di căn, đây là một mốc có ích dùng để phát hiện sự tái phát hoặc di căn. Dù sao cần phải đánh giá cẩn thận vì những lý do sau: (1)Kháng thể kháng thyroglobulin lưu hành có thể làm sai lạc xét nghiệm định lượng thyroglobulin. (2) Nồng độ thyroglobulin có thể tăng trong viêm tuyến giáp làm cho nhầm lẫn mà bệnh viêm tuyến giáp thường có song hành với ung thư. (3) Việc định lượng thyroglobulin đôi khi báo sai là vẫn tiếp tục có thyroglobulin sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ và cắt bỏ khối u, làm cho lo lắng quá mức là có thể đã có di căn. Do vậy, khi nồng độ thyroglobulin không phù hợp thì nên làm lại xét nghiệm ở phòng xét nghiệm khác.

Nồng độ calcitonin huyết thanh thường tăng trong ung thư tủy giáp, đây cũng là một mốc để phát hiện di căn. Ngoài ra, calcitonin huyết thanh có thể tăng trong nhiều tình huống khác như là viêm tuyến giáp, có thai, tăng calci máu, tăng nitơ máu và các bệnh ác tính khác như là u tủy thượng thận, các loại ung thư, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư vú và ung thư đại tràng.

Nồng độ kháng nguyên bào thai (CEA) huyết thanh thường tăng trong ung thư tủy giáp và là mốc có ích thứ 2, nhưng dù sao nó cũng không đặc hiệu cho ung thư này. Định lượng calcitonin và CEA nên làm trước khi phẫu thuật ung thư tủy giáp và sau phẫu thuật nên xét nghiệm định kỳ theo dõi.

Nồng độ calcitonin cao ở các bệnh nhân mà u còn tồn tại, tuy nhiên ở một số bệnh nhân đã điều trị khỏi nồng độ calcitonin có thể vẫn cao. Do đó nồng độ calcitonin hoặc CEA đang tăng dần lên là chỉ định tốt nhất tìm sự tái phát.

Vì 2/3 các trường hợp ung thư tủy giáp mang tính gia đình hoặc thuộc MEN typ 2 nên các anh chị em và con cái của bệnh nhân được khuyên thử nghiệm về gen để phát hiện gen đột biến tiền ung thư RET (xem MEN typ 2a).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm ở vùng cổ có ích trong việc xác định vị trí, kích thước của khối ung thư và tìm di căn ở vùng cổ. Di căn xương và mô mềm mà bắt iod phóng xạ có thể thấy được trên xạ hình với iod phóng xạ. Chụp X quang thường hoặc chụp cắt lớp lồng ngực có thể thấy hình ảnh di căn; ung thư tủy giáp thì hạch và gan có thể calci hóa, còn di căn phổi ít thấy; các di căn ung thư có thể được phát hiện qua chụp cắt lớp phát xạ positron (PET).

Chẩn đoán phân biệt

Viêm tuyến giáp lympho bào, bướu đa nhân giáp và các nhân kéo có thể được phân biệt với ung thư bằng sinh thiết chọc hút kim nhỏ. Dù sao thì chọc hút kim nhỏ không thể phân biệt được giữa adenoma dạng nang lành tính và carcinoma dạng nang. Trong trường hợp nghi ngờ này, toàn bộ nguy cơ ác tính là khoảng 20%, tỷ lệ này cao hơn ở trẻ em và với các tổn thương cố định đường kính > 4cm. Ở người tuổi trung niên có các nhân kích thước < 4cm và tế bào học có sự nghi ngờ thì tỷ lệ ác tính của các nhân này là 5%.

Các ung thư thần kinh nội tiết có thể di căn tới tuyến giáp và bị nhầm với ung thư tủy giáp.

Biến chứng

Biến chứng thay đổi tùy loại ung thư. Ung thư giáp biệt hóa có thể di căn tại chỗ và di căn xa. 1/3 các trường hợp ung thư tủy giáp có thể tiết serotonin và prostaglandin gây ra cơn bốc hỏa, ỉa chảy. Có thể có biến chứng do các bệnh kết hợp như u tủy thượng thận hoặc cường cận giáp. Biến chứng của phẫu thuật vùng cổ triệt để thường bao gồm suy cận giáp vĩnh viễn, ít gặp hơn là liệt dây thanh âm; suy giáp vĩnh viễn là tất yếu và luôn cần được điều trị thích hợp.

Bảng 9-8. Một số đặc điểm của ung thư tuyến giáp

	Ung thư dạng nhú	Ung thư dạng nang	Ung thư dạng tuỷ	Ung thư không biệt hoá
Tần suất	Thường gặp nhất	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Tuổi trung bình	42	50	50	57
Nữ giới	70%	72%	56%	56%
Chết do ung thư	6%	24%	33%	98%
Xâm lấn:				
Hạch lân cận	+++++	+	++++++	+++
Mạch máu	+	+++	+++	+++++
Vị trí xa	+	+++	++	++++
Tương tự tuyến giáp bình thường	+	+++	+	±
Bắt ^{131}I	+	++++	0	0
Mức độ ác tính	+	++ tới +++	+ tới ++++	++++++++

Điều trị

Phẫu thuật cắt bỏ là phương thức điều trị được lựa chọn đối với các ung thư giáp trạng. Siêu âm vùng cổ có ích lợi cho cả trước khi mổ và theo dõi sau này. Người phẫu thuật viên kỹ năng cao có thể thực hiện mổ cắt tuyến giáp gần toàn bộ mà tỷ lệ xảy ra các biến chứng nặng (suy cận giáp, tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản) thấp hơn 1%. Các tác giả khác báo cáo tới 11% xảy ra suy cận giáp vĩnh viễn sau mổ cắt tuyến giáp toàn bộ.

Sau mổ cắt tuyến giáp, bệnh nhân phải được nằm viện điều trị nội trú theo dõi cho tới khi xác định được rằng họ thực sự an toàn. Cần ít nhất một đêm nằm viện để theo dõi chảy máu muộn, thông khí và cơn co giật (tetany). Phẫu thuật cắt tuyến giáp ngoại trú là rất nguy hiểm và không nên làm.

Tỉ lệ suy cận giáp có thể giảm đi nếu tuyến cận giáp vô tình đã bị cắt bỏ được cấy ghép ngay lập tức vào các cơ vùng cổ. Thuận lợi của phẫu thuật cắt tuyến giáp gần toàn bộ trong trường hợp ung thư giáp biệt hóa là các ổ ung thư có nhiều khả năng được cắt bỏ hết và nhu mô giáp bình thường còn lại bắt ^{131}I muộn hơn so với tổ chức ung thư khi ghi xạ hình hoặc khi điều trị bằng iod phóng xạ. Phẫu thuật cắt tuyến giáp bán phần là chấp nhận được với các bệnh nhân tuổi dưới 45 và có một khối u đơn thuần với kích thước nhỏ < 1cm. Ung thư giáp biệt hóa thì tránh cắt các cơ vùng cổ. Sau phẫu thuật, sử dụng ngay lập tức thyroxin với liều 0,05- 0,1 mg/ngày. Liều này được điều chỉnh để giữ nồng độ TSH huyết thanh luôn ở tình trạng ức chế nhẹ trong thời gian dài theo dõi ung thư giáp trạng biệt hóa.

Khoảng 2 đến 4 tháng sau phẫu thuật, cần thực hiện ghi xạ hình toàn thân với ^{131}I. Cần dừng thyroxin 6 tuần trước khi thực hiện ghi xạ hình, điều này gây ra suy giáp làm TSH tăng lên, TSH tăng sẽ kích thích bắt iod. Cần tránh sử dụng thức ăn chứa iod và chất cản quang. Với bệnh nhân mà tuyến giáp còn lại "bình thường" nên dùng liều 30- 50 mCi ^{131}I nếu kích thước khối ung thư trước đây > 1,5cm. Với bệnh nhân có sự bắt iod ngoài tuyến giáp do các ổ di căn thì dùng liều cao 100- 200 mCi và nhập viện. Thực hiện xạ hình toàn thân vài ngày, sau điều trị bằng ^{131}I đôi khi sẽ phát hiện được các ổ di căn không nhìn thấy trên xạ hình được làm trước khi điều trị.

Dùng ^{131}I điều trị với liều trên 100 mCi có thể gây ra viêm tuyến nước bọt, viêm dạ dày và tinh dịch ít nhất thời. Tổng liều trên 500 mCi có thể gây vô sinh, giảm các tế bào máu (4%) và bệnh bạch hầu (0,3%).

Ổ di căn ở xương có thể được điều trị bằng tia xạ ngoài. Di căn não thường không đáp ứng với ^{131}I và phẫu thuật cắt bỏ là tốt nhất hoặc điều trị bằng tia xạ gamma.

Hình ảnh dương tính giả với ^{131}I trên xạ bình thường gặp là tổ chức tuyến giáp còn lại là bình thường, ngoài ra cũng có báo cáo với các túi thừa Zenker, u nang buồng trứng, nang màng phổi, màng tim, dạ dày căng và tất cả tổ chức bài tiết chứa ^{131}I.

Hình ảnh âm tính giả thường gặp trong các di căn sớm của các ung thư giáp biệt hóa nhưng cũng gặp bệnh giai đoạn bệnh quá phát hơn, khoảng 14% các trường hợp di căn xương.

Bệnh nhân bị ung thư giáp biệt hóa được theo dõi trên lâm sàng bằng sờ nắn vùng cổ, khám thực thể toàn thân. X quang ngực và tìm dấu hiệu nhiễm

độc giáp, để có thể chỉ ra các ổ di căn có chức năng của tuyến giáp. Làm xạ hình lần 1 sau phẫu thuật khoảng 6- 12 tháng sau thì bệnh nhân thường được làm xạ hình toàn thân khác với ^{131}I và định lượng thyroglobulin trong khi suy giáp, giai đoạn này thyroglobulin có độ nhạy tới 95% cho di căn. Thyroglobulin huyết thanh ở bệnh nhân đang điều trị thyroxin có độ nhạy thấp hơn (62%).

Ghi xạ hình với thallium- 201 (^{201}Tl) có thể có ích trong việc phát hiện di căn do ung thư giáp biệt hóa trong trường hợp xạ hình với ^{131}I là bình thường nhưng lượng thyroblubulin huyết thanh tăng. MRI hoặc siêu âm có ích lợi trong chẩn đoán phân biệt khối u tuyến giáp tái phát với những thay đổi sau phẫu thuật.

Bệnh nhân bị ung thư nhú phải có ít nhất 2 lần ghi xạ hình âm tính liên tục thì mới được thừa nhận là bệnh thuyên giảm. Xạ hình thêm nữa có thể cần thiết đối với các bệnh nhân bị ung thư dạng nang xâm lấn hơn, có di căn trước đó, tăng thyroglobulin huyết thanh hoặc có bằng chứng khác về di căn. Bệnh nhân bị ung thư giáp không biệt hóa được điều trị bằng cắt bỏ và tia xạ tại chỗ. Ung thư lympho giáp được điều trị tốt nhất với tia xạ ngoài; hoá trị liệu được phối hợp đối với u lympho lan rộng.

Bệnh nhân bị ung thư giáp không biệt hóa và ung thư tủy giáp được điều trị ngoại khoa, các khối u này không bắt ^{131}I.

Tiên lượng

Tiên lượng đối với ung thư giáp biệt hóa (dạng nhú và dạng nang) nhìn chung là rất tốt, nhất là ở người dưới 45 tuổi. Các giai đoạn và tỷ lệ sống được trình bày ở bảng 9- 9. Bệnh nhân bị ung thư dạng nang có tỷ lệ chết do ung là 3,4 lần cao hơn bệnh nhân bị ung thư dạng nhú. Ung thư dạng nang còn xâm lấn hơn nữa nếu có sự biến đổi của tế bào Hürthle. Bệnh nhân có khối u > 1cm đường kính mà phẫu thuật cắt tuyến giáp hạn chế (cắt tuyến giáp bán phần hoặc cắt thùy tuyến giáp) có tỷ lệ chết tăng gấp 2,2 lần so với người phẫu thuật cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp. Bệnh nhân không dùng ^{131}I có tỷ lệ chết tăng gấp 2 lần sau 10 năm và tăng gấp 3 lần sau 25 năm (so với người đã dùng ^{131}I loại bỏ u). Nguy cơ ung thư tái phát ở nam cao hơn ở nữ gấp 2 lần và ở người có đa ổ cao hơn người có 1 ổ gấp 1,7 lần.

Ung thư tủy giáp có tiên lượng thay đổi. Bệnh nhân bị ung thư tủy giáp tự phát thường vào thời điểm được chẩn đoán đã có hạch lympho, trong khi hàng năm sau cũng không có các di căn xa thì tỷ lệ sống 5 năm sau là 82%, sau 10 năm là 69%. Các trường hợp bệnh mang tính gia đình hoặc kết hợp với MEN typ 2a có khuynh hướng xâm lấn ít hơn, tỷ lệ sống sau 10 năm cao hơn, một phần là do phát hiện sớm hơn. Phụ nữ bị ung thư tủy giáp thì người dưới 40 tuổi có tiên lượng tốt hơn. Tỷ lệ chết tăng cao gấp 4,5 lần khi nhu mô khối u tiên phát hoặc di căn bắt màu mạnh do kháng nguyên đơn bào tủy M-1. Trái lại các khối u mà bắt màu immunoperoxidase mạnh do calcitonin thì đời sống kéo dài, thậm chí ngay cả khi có di căn.

Ung thư giáp không biệt hóa thì tỷ lệ sống sau 1 năm là khoảng 10%, sau 5 năm là khoảng 5%. Bệnh nhân có khối u hoàn toàn định khu trên MRI thì tiên lượng tốt hơn.

U lympho không Hodgkin của tuyến giáp có tiên lượng rất tốt khi được điều trị bằng tia xạ và hóa trị liệu. Bệnh nhân có u lympho định khu thì tỷ lệ sống sau 5 năm là gần 100%. Ở người có cả tổn thương ngoài tuyến giáp thì tỷ lệ sống sau 5 năm là 63%. Dù sao, tiên lượng tốt hơn ở các bệnh nhân bị bệnh màng nhầy kết hợp.

Bệnh nhân mà có triệu chứng thở rít, đau và liệt dây thanh quản hoặc có xâm lấn trung thất thì khuynh hướng tiến triển xấu hơn.

Bảng 9-9. Các giai đoạn bệnh của khối u- hạch- di căn và tỷ lệ sống sót ở người lớn bị ung thư giáp biệt hóa (dạng nhú và nang) được điều trị thích hợp dựa vào tuổi bệnh nhân, kích thước khối u tiên phát và sự xâm lấn tại chỗ của khối u (T), tổn thương hạch lympho (N), và di căn xa (M)

Các giai đoạn	Mô tả	Sống sau 5 năm	Sống sau 10 năm
Giai đoạn 1	Dưới 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, không M Trên 45 tuổi: T ≤ 1cm không N, không M	100%	98%
Giai đoạn 2	Dưới 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, M bất kỳ Trên 45 tuổi: T > 1cm giới hạn ở trong tuyến giáp, không N, không M	99%	85%
Giai đoạn 3	Trên 45 tuổi: Khối u vượt ra ngoài vỏ tuyến giáp nhưng không N; không M; hoặc T bất kỳ, N vùng, không M	95%	70%
Giai đoạn 4	Trên 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, M bất kỳ	80%	61%

CÁC RỐI LOẠN THIẾU HỤT IOD

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Thường gặp ở các vùng trên thế giới mà chế độ ăn chứa iod thấp
- Tỷ lệ cao bị suy giáp bẩm sinh và đần độn.
- Bướu cổ, có thể trở thành đa nhân và phát triển với kích thước rất lớn.
- Phần lớn người trưởng thành ở vùng dịch tễ bướu cổ là bình giáp ngoài ra có một số người bị suy giáp hoặc cường giáp.
- Nhận thức và thính lực giảm nhẹ hoặc nang trong suy giáp bẩm sinh.

Nhận định chung

Xấp xỉ 5% dân số thế giới có bướu cổ. Trong đó, khoảng 75% là những người sống ở vùng dịch tễ thiếu hụt iod nhiều. Khu vực thiếu iod được thấy

ở 115 quốc gia, phần lớn thuộc các nước đang phát triển nhưng cũng gặp ở một số vùng của châu Âu. Ở khu vực dịch tễ cao, có tới 50% dân số bị bướu cổ. Và tới 0,5% số người này có thể hoàn toàn bị đần độn với các triệu chứng suy giáp bẩm sinh nhẹ (như là điếc đơn độc, tầm vóc bé, nhận thức kém). Chỉ số thông minh của người trưởng thành ở vùng thiếu hụt iod thấp hơn mong muốn trung bình là 13 điểm. Thiếu hụt iod là nguyên nhân thường gặp nhất của bướu cổ địa phương, ngoài ra còn do một số loại thức ăn (như là ngô, sắn, hạt kê), nước bị ô nhiễm có thể gây ra bướu cổ và làm nặng thêm bướu cổ do thiếu iod. Một số người có bướu cổ do thiếu hụt bẩm sinh một phần enzym hoạt động của tuyến giáp.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bướu cổ dịch tễ có thể trở thành bướu đa nhân và rất to; bướu to ra trong thời gian mang thai có thể gây ra triệu chứng chèn ép. Một số bệnh nhân bướu cổ địa phương có thể trở thành suy giáp. Một số khác có thể trở thành nhiễm độc giáp với các biểu hiện bướu to lên và hoạt động độc lập, nhất là nếu iod được thêm vào trong chế độ ăn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Thyroxin huyết thanh bình thường. TSH huyết thanh nhìn chung là bình thường hoặc tăng nhẹ. TSH thấp xuống khi xuất hiện cường giáp. Cường giáp xảy ra nếu bướu đa nhân hoạt động độc lập và lượng iod hiện có đủ để tổng hợp hormon giáp. Tuyến giáp bắt iod phóng xạ thường cao, nhưng cũng có thể bình thường nếu sự cung cấp iod được cải thiện tốt hơn. Nồng độ huyết thanh của các kháng thể kháng tuyến giáp thường không định lượng được hoặc nếu có thì với hàm lượng thấp. Thyroglobulin huyết thanh thường tăng.

Chẩn đoán phân biệt

Bướu cổ dịch tễ cần phải phân biệt với tất cả các dạng khác của bướu nhân có ở vùng dịch tễ.

Dự phòng

Trước ngày mà iod được bổ sung vào thức ăn thì ở vùng Great Lakes của Mỹ được biết đến như là "vành đai bướu cổ" (goiter belt). Ở một số vùng của Thụy Sĩ 30% nam giới trẻ tuổi không đủ tiêu chuẩn gia nhập quân đội vì

bướu cổ to. Bổ sung iod được bắt đầu ở Thụy Sĩ năm 1922, ban đầu thêm 5 mg kali iodid (KI) vào 1 kg muối ăn, sau tăng lên dần và tới nay là 20 mg KI/ kg muối ăn. Thực tiễn này đã loại trừ hoàn toàn bướu cổ dịch tễ và chứng đần độn do thiếu iod. Đáng tiếc nhiều quốc gia thiếu iod có chương trình bổ sung iod không thích hợp. Lượng iod tối thiểu cần có trong thức ăn là khoảng 50μg/ngày; tốt nhất là 150- 300μg iod/ngày. Thiếu iod được đánh giá bằng đo lượng iod bài tiết trong nước tiểu. Mục tiêu phấn đấu là trên 100μg iod/ 1gam creatinin trong nước tiểu.

Bổ sung iod cho vùng dịch tễ gây ra tăng tần suất cường giáp trong năm đầu tiên; về sau, theo dõi thấy tỷ lệ bướu nhân nhiễm độc và tỷ lệ bệnh Graves giảm dần.

Điều trị

Bổ sung iod vào chế độ ăn đã dự phòng có hiệu quả bướu cổ và chứng đần độn do thiếu hụt iod; nhưng nó ít hiệu quả với việc làm nhỏ các bướu cổ đã có trong các vùng này. Thử làm nhỏ bướu cổ này bằng thyroxin nói chung là không có kết quả và có thể gây ra nhiễm độc giáp, vì bướu cổ nhân có khuynh hướng trở thành hoạt động độc lập theo thời gian. Người lớn có bướu đa nhân to có thể cần phẫu thuật cắt tuyến giáp vì lý do thẩm mỹ hoặc do triệu chứng chèn ép hoặc khi có nhiễm độc giáp; nhưng theo dõi các trường hợp phẫu thuật cắt tuyến giáp bán phần ở vùng dịch tễ thiếu iod thấy tỷ lệ bướu tái phát cao.

SUY GIÁP VÀ PHÙ NIÊM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ốm yếu, mệt mỏi, sợ lạnh, táo bón, trọng lượng cơ thể thay đổi, trầm cảm, rong kinh, khàn tiếng.
- Da khô, nhịp tim chậm, phản xạ gân xương đáp ứng chậm
- Thiếu máu, hạ natri máu
- Độ tập trung T_4, iod phóng xạ thường thấp tại tuyến giáp.
- TSH cao trong suy giáp tiên phát.

Nhận định chung

Thiếu hụt hormon giáp có thể ảnh hưởng tới toàn bộ cơ thể. Mức độ nặng của bệnh từ suy giáp nhẹ và tình trạng suy giáp không nhận thấy được cho tới phù niêm rõ rệt.

Suy giáp có thể do bệnh tiên phát của bản thân tuyến giáp hoặc do thiếu TSH của tuyến yên. Suy giáp điển hình, tức là phù niêm và đần độn, dễ dàng nhận thấy trên lâm sàng nhưng suy giáp nhẹ thường được bỏ qua nếu không làm xét nghiệm TSH huyết thanh.

Bướu giáp thường thấy trong suy giáp do viêm tuyến giáp Hashimoto, do thiếu iod, do thiếu hụt enzym tuyến giáp di truyền, do sử dụng thuốc gây bướu (lithilum, iod, propylthiouracil, methimazol, phenylbutazon, sulfonamid, amiodaron) hoặc do dùng các thức ăn chứa các chất gây bướu (củ cải, cây sắn) ở vùng thiếu iod, hoặc hiếm gặp hơn là do kháng lại các hormon giáp ở ngoại vi hoặc do thâm nhiễm tuyến giáp bởi các bệnh khác (ung thư, bệnh sarcoid). Trong viêm tuyến giáp bán cấp do virus (Dequervain), pha suy giáp xuất hiện theo sau pha cường giáp ban đầu.

Bướu cổ thường không có trong suy giáp do thiếu bài tiết TSH của tuyến yên, hoặc do phẫu thuật cắt tuyến giáp, do tia xạ ngoài hoặc do dùng ^{131}I phá hủy tuyến. Suy giáp tiên phát cũng có thể là tự phát.

Amiodaron, vì chứa hàm lượng iod cao, gây ra suy giáp thực sự trên lâm sàng vào khoảng 8%. Nồng độ T_4 bình thường hoặc thấp, TSH cao, thường > 20 ng/dl. Ngoài ra, có 17% các bệnh nhân sử dụng amiodaron tiến triển tăng TSH nhẹ hơn và không có triệu chứng lâm sàng. Liều amiodaron thấp thì ít gây ra suy giáp. Bệnh nhân bị bệnh tim dùng amiodaron gây ra suy giáp có triệu chứng thì được điều trị bằng thyroxin liều vừa đủ để làm mất các triệu chứng. Bệnh nhân dùng iod hàm lượng cao do các nguồn khác cũng có thể tiến triển suy giáp, nhất là bệnh nhân đã có viêm tuyến giáp lympho bào.

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng thay đổi gặp từ mức độ nhẹ tới nặng. Suy giáp nhẹ hay gặp nhiều nhất. Biểu hiện phù niêm đầy đủ hiếm gặp.

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Giai đoạn sớm: triệu chứng thường gặp là mệt mỏi, thờ ơ, ốm yếu, đau khớp, đau cơ, chuột rút cơ (co thắt cơ), sợ lạnh, da khô, táo bón, đau đầu

và rong kinh. Khám thực thể có thể thấy vài dấu hiệu hoặc không thấy dấu hiệu gì. Biểu hiện thường thấy là móng tay, móng chân giòn, dễ gẫy, tóc thưa, da xanh, niêm mạc kém dầy, phản xạ gân xương đáp ứng chậm.

2. Giai đoạn muộn: các triệu chứng thay đổi, nhưng có thể bao gồm nói chậm, không có mồ hôi, táo bón, phù ngoại vi, da xanh, khản tiếng, giảm vị giác và khứu giác, co rút cơ, nhức và đau, khó thở, cân nặng thay đổi (thường tăng cân, sụt cân nặng không phải là hiếm), giảm thính giác. Một số phụ nữ mất kinh, số khác thì bị rong kinh. Có thể gặp chảy sữa. Khám thực thể có thấy bướu cổ, sưng húp mặt và mí mắt, da có màu caroten (vàng sáp) điển hình, lông mày nửa phía ngoài thưa thớt, lưỡi dày, phù cứng, tràn dịch màng phổi, màng bụng, màng ngoài tim, tràn dịch ở các khớp. Tim to ra (phù niêm ở tim) thường là do tràn dịch màng tim. Nhịp tim chậm; huyết áp thường bình thường, đôi khi thấp, tăng HA tâm trương. Nhiệt độ hạ, tuyến yên to, do quá sản của các tế bào sản xuất TSH, và có thể hồi phục trong quá trình điều trị suy giáp. Suy giáp hiếm khi gây ra béo phì thực sự.

B. Xét nghiệm

FT_4 có thể thấp hoặc ở giới hạn thấp của bình thường. TSH tăng trong suy giáp tiên phát nhưng thấp hoặc bình thường trong suy giáp thứ phát do suy tuyến yên. Các xét nghiệm bất thường khác thường gặp là tăng cholestrol huyết thanh, tăng các enzym gan, tăng creatinkinase, tăng prolactin máu, hạ natri máu, hạ đường máu, thiếu máu (với thể tích trung bình hồng cầu bình thường hoặc tăng). Hàm lượng các kháng thể kháng thyroperoxidase và kháng thyroglobulin tăng cao ở các bệnh nhân viêm tuyến giáp Hashimoto. Xét nghiệm T_3 huyết thanh không phải là xét nghiệm có giá trị để đánh giá suy giáp.

Có một số yếu tố có thể làm T_4 huyết thanh thấp mà không phải do suy giáp (bảng 9-5).

Chẩn đoán phân biệt

Suy giáp cần phải được chú ý nếu bệnh nhân ở trong tình trạng mệt mỏi, rối loạn kinh nguyệt không giải thích được, đau cơ, táo bón, thay đổi trọng lượng cơ thể, tăng lipid máu, thiếu máu. Dựa vào phù niêm để chẩn đoán phân biệt trong trường hợp suy tim không giải thích được, mà suy tim này không đáp ứng với digitalis và lợi tiểu hoặc phân biệt trong trường hợp cổ trướng không giải thích được. Lượng protein chứa trong dịch phù niêm cao. Lưỡi dày có thể nhầm với bệnh nhiễm tinh bột tiên phát (primary amyloidosis).

Thiếu máu ác tính có thể được nghi ngờ do da xanh và thiếu máu hồng cầu to đôi khi gặp trong phù niêm; hai bệnh này có thể cùng tồn tại trên một bệnh nhân. Một số trường hợp trầm cảm, bệnh tâm thần tiên phát và bệnh lý cấu trúc của não đã bị nhầm với phù niêm. Tuyến yên thường khá rộng trong suy giáp tiên phát, do quá sản có hồi phục của tế bào bài tiết TSH. Tăng prolactin máu kèm theo gặp trong suy giáp có thể làm chẩn đoán nhầm là u tuyến yên.

Biến chứng

Thực tế biến chứng thường gặp nhất là về tim mạch, xuất hiện như là hậu quả của bệnh động mạch vành và suy tim sung huyết, có thể bị thúc đẩy bởi điều trị suy giáp tích cực. Tăng nguy cơ bị nhiễm trùng. Giãn đại tràng (megacolon) gặp trong suy giáp lâu ngày. Bệnh tâm thần thực thể với hoang tưởng paranoid có thể xuất hiện (bệnh tâm thần do phù niêm). Hiếm gặp hơn, suy thượng thận cấp có thể xuất hiện do điều trị suy giáp. Vô sinh do suy giáp ít gặp và có thể đáp ứng với thuốc điều trị suy giáp. Phụ nữ mang thai mà không được điều trị suy giáp thường bị sảy thai. Mặt khác, nếu suy giáp do bệnh tự miễn thì có thể được cải thiện trong thời gian mang thai. Yên bướm rộng ra, thậm chí khối u bài tiết TSH được thấy rõ, có thể phát triển trong những trường hợp suy giáp không được điều trị. Khối u này sẽ giảm kích thước sau khi được điều trị thay thế.

Một biến chứng hiếm gặp của suy giáp nặng là tình trạng đờ đẫn nặng và dần dần tiến triển đến hôn mê phù niêm do suy giáp (Myxedema coma) với các triệu chứng hạ nhiệt độ nặng, giảm thông khí, giảm natri máu, giảm oxy, tăng CO_2 máu và huyết áp tụt. Co giật và các dấu hiệu bất thường của hệ thần kinh trung ương có thể xuất hiện. Hôn mê phù niêm thường được khởi phát bởi nhiễm trùng, suy tim, suy hô hấp, tổn thương hệ thần kinh trung ương hoặc do bị lạnh, hoặc do sử dụng thuốc.

Hầu hết thường gặp ở phụ nữ có tuổi. Tỷ lệ tử vong cao. Bệnh nhân bị phù niêm nhạy cảm khác thường với các chế phẩm thuốc phiện và có thể chết với liều thuốc trung bình.

Hạ natri máu khó kiểm soát thường gặp trong phù niêm nặng. Bài tiết không thích hợp hormon chống bài niệu gặp ở một số bệnh nhân, nhưng tổn thương trong việc tái hấp thu muối và nước ở ống lượn xa gặp ở nhiều bệnh nhân khác.

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Levothyroxin là thuốc được lựa chọn. Levothyroxin dễ sử dụng, rẻ tiền và được thừa nhận tốt. Nó được chuyển đổi trong cơ thể thành T_3- là hormon giáp có hoạt tính mạnh nhất theo kiểu điều hòa enzym, nó đáp ứng tốt nhất cho các nhu cầu chuyển hóa của bệnh nhân. Các biệt dược của levothyroxin ở Mỹ (như là Synthroid, Levoxyl và các loại khác) trên thị trường có sự cân bằng sinh học. Yêu cầu xét nghiệm lại chức năng giáp sau mỗi lần thay đổi thuốc.

1. *Với các bệnh nhân có tuổi hoặc người bị suy mạch vành* được điều trị với liều thấp levothyroxin 25- 50μg/ngày trong một tuần, rồi tăng dần liều 25μg trong 1- 2 tuần tới tổng liều là 75- 150μg/ngày. Liều này nên được điều chỉnh để làm mất các triệu chứng một cách tốt nhất và giữ TSH bình thường. Levothyroxin có thể được sử dụng 1 lần/ tuần với liều cao hơn 7 lần liều hàng ngày một chút.

2. *Với bệnh nhân trẻ và không có suy vành*, có thể dùng liều khởi đầu cao hơn: 50- 100μg/ngày. Cứ 1- 3 tuần tăng 25μg cho tới khi TSH bình thường.

3. *Liều duy trì:* liều của mỗi bệnh nhân phải được điều chỉnh dựa trên đánh giá về lâm sàng để đạt được hiệu quả tối ưu. Định lượng TSH huyết thanh có ích lợi vì nồng độ TSH cao hằng định chỉ ra cần phải bổ sung thyroxin và ngược lại TSH thấp chỉ ra bệnh nhân đã có cường giáp. Khi bệnh nhân thấy hoàn toàn khỏe mạnh, liều thuốc cần được duy trì ổn định. Không cần thiết phải làm lại xét nghiệm FT_4 và TSH thường xuyên khi bệnh nhân thấy hoàn toàn khỏe mạnh và khám lâm sàng thấy bình giáp. Ở các bệnh nhân này, cứ 1- 2 năm thì làm xét nghiệm TSH nhạy một lần. Ở các bệnh nhân được điều trị levothyroxin huyết thanh thường ở giới hạn cao của bình thường hoặc tăng nhẹ. Ở các bệnh nhân có sử dụng các chế phẩm estrogen, bao gồm cả ở người dùng liệu pháp thay thế estrogen thì nồng độ thyroxin huyết thanh có thể cao mà bệnh nhân vẫn bình giáp. Nồng độ TSH huyết thanh nên đạt mức bình thường hoặc hơi thấp một chút. Phần lớn các bệnh nhân cần liều duy trì 100- 200μg/ngày.

Trong hội chứng ruột ngắn, thyroxin có thể bị kém hấp thu, điều trị bằng dầu triglycerid chuỗi trung bình có thể cải thiện tình trạng ỉa chảy và hấp thu. Các bệnh khác như là bệnh sprue, viêm ruột từng vùng,viêm tụy, và bệnh gan cũng có thể làm giảm hấp thu T_4. Một số chất ảnh hưởng tới sự

hấp thu của thyroxin, nhất là sucralfat, các kháng acid (hydroxid nhôm), các chế phẩm sắt và các phenytoin. Cholestyramin và các resin gắn acid mật khác có thể kết hợp với giảm T_4 làm sự hấp thu của T_4 giảm tới 30%, thậm chí ngay cả khi cholestyramin được dùng 5 giờ trước khi sử dụng thyroxin. Sữa đậu nành cũng làm cản trở sự hấp thu thyroxin. Bản thân phù niêm cũng có thể ảnh hưởng tới điều trị do làm giảm hấp thu thyroxin, nhất là trường hợp phù niêm nặng. Tuy nhiên, có vẻ sự giảm hấp thu thyroxin thường do không tuân thủ điều trị.

Đáng ngạc nhiên là người ta ghi nhận có sự tăng hấp thu thyroxin tại ruột ở một số trường hợp bị cắt dạ dày tá tràng và có hội chứng dumping.

4. Điều trị hôn mê suy giáp: hôn mê suy giáp là một cấp cứu nội khoa với tỷ lệ tử vong cao. Dùng đường tĩnh mạch 400μg natri levothyroxin và hàng ngày được nhắc lại với liều 100μg đường tĩnh mạch. Nếu nghi ngờ bệnh nhân có suy thượng thận thì nên dùng hydrocortison với liều ban đầu 100 mg, sau đó cứ mỗi 8 giờ dùng 25- 50mg. Bệnh nhân chỉ được ủ ấm bằng chăn. Thường có nhiễm trùng kèm theo và phải được điều trị tích cực. Thông khí nhân tạo hỗ trợ là cần thiết để điều chỉnh tăng CO_2 máu.

5. Một số trường hợp cần chỉnh liều thyroxin duy trì hàng ngày: liều cao hơn một chút cần thiết trong thời gian mang thai, hoặc ở người dùng phenobarbital, resin gắn acid mật, hoặc thay đổi chế độ ăn chứa nhiều chất xơ hơn. Ngược lại, liều thấp hơn thường dùng ở người có tuổi.

B. Không cần sử dụng hormon giáp

Không nên dùng hormon giáp như là phương pháp điều trị kích thích không đặc hiệu. Liều cao hormon dùng cho người bình giáp gây sút cân, có thể làm loạn nhịp tim, loãng xương, yếu cơ và lo âu.

Chỉ sử dụng hormon giáp trong trường hợp mất kinh hoặc vô sinh nếu người đó được chứng minh là suy giáp..

Tiên lượng

Điều trị sớm có sự cải thiện rõ cả về hình thể và chức năng tâm thần.

Bệnh nhân thường trở lại tình trạng bình thường nhưng nếu điều trị không đều thì có thể bị thất bại. Bệnh nhân hiếm khi chết do biến chứng hôn mê. Nhìn chung các trường hợp đáp ứng tốt với điều trị. Điều trị lâu dài với liều thái quá hormon giáp có thể các tác dụng phụ tế nhị nhưng quan trọng (ví dụ loãng xương) và nên tránh.

CƯỜNG GIÁP (NHIỄM ĐỘC GIÁP)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Vã mồ hôi, gầy sút hoặc tăng cân, lo lắng, đi ngoài phân lỏng, sợ nóng, kích thích, mệt mỏi, suy yếu, rối loạn kinh nguyệt.
- Mạch nhanh, da nóng ẩm, nhìn trừng trừng, run rẩy.
- Trong bệnh Graves (bệnh Basedow): bướu giáp thường có tiếng thổi, và kết hợp với bệnh lý mắt.
- TSH giảm trong trường hợp cường giáp tiên phát, T_4 tăng, T_4 tự do tăng và tăng chỉ số T_4 tự do (free T_4 index).

Nhận định chung

Thuật ngữ "nhiễm độc giáp" chỉ một loạt các rối loạn trên lâm sàng phối hợp với tăng nồng độ T_3 tự do và T_4 tự do lưu hành.

Nhiễm độc giáp do nhiều nguyên nhân đây:

(1). Bệnh Graves (bệnh Basedow) là nguyên nhân thường gặp nhất của cường giáp. Gồm các triệu chứng nhiễm độc giáp kết hợp với bướu giáp to lan tỏa và tăng hoạt động. Xét nghiệm có các kháng thể kháng lại các phần khác nhau của tuyến giáp. Bệnh mang tính tự miễn. Bệnh hay gặp ở nữ nhiều hơn nam (tỷ lệ nữ/ nam là 8/1). Bệnh thường khởi phát ở lứa tuổi từ 20 đến 40 tuổi. Bệnh có thể có thâm nhiễm bệnh tại mắt (lồi mắt Graves) hoặc thâm nhiễm tại da (phù niêm trước xương chày). Bệnh Graves đôi khi phối hợp với các bệnh tự miễn khác như là thiếu máu ác tính, nhược cơ nặng, đái tháo đường ...Bệnh mang tính gia đình. Nghiên cứu về tương hợp mô cho thấy rằng có sự phối hợp của bệnh với nhóm HLA B8 và HLA DR3. Bệnh sinh của bệnh Graves liên quan đến sự hình thành các tự kháng thể gắn với receptor của TSH ở màng tế bào tuyến giáp và kích thích tuyến giáp tăng hoạt động. Kháng thể kháng receptor TSH (TSH- RAb (stim) có trong huyết tương ở khoảng 80% các bệnh nhân Graves.

Các kháng thể khác như là ANA cũng hay gặp trong bệnh Graves, kháng thể kháng microsom và kháng thyroglobulin tăng ở hầu hết các bệnh nhân này.

2. U tuyến độc (toxic adenoma) tự động bài tiết hormon gây nhiễm độc giáp. Có thể là một nhân đơn độc (bệnh Plummer) hoặc nhiều nhân (bướu đa nhân nhiễm độc). Cường giáp do nguyên nhân này không có các triệu chứng bệnh lý mắt thâm nhiễm và da. Trong huyết tương không có các kháng thể kháng giáp và xét nghiệm tìm TSH- R Ab (stim) âm tính.

(3) Viêm tuyến giáp bán cấp (khả năng là do virus) được đặc trưng bằng bướu giáp vừa phải, mềm. Nếu bướu giáp không mềm thì bệnh được gọi là "viêm tuyến giáp thầm lặng" (silent thyroditis). Giai đoạn đầu là cường giáp, tiếp theo là suy giáp. Trong giai đoạn nhiễm độc giáp, tuyến giáp, bắt iod phóng xạ thấp. Hiện tượng tương tự này gặp trong trường hợp điều trị bằng interleukin- 2 và sau khi phẫu thuật vùng cổ do cường cận giáp.

(4) Bệnh Jod Basedow hay còn gọi là cường giáp do iod có thể xuất hiện ở những người bị bướu đa nhân sau khi sử dụng số lượng lớn iod dưới dạng thức ăn hoặc dưới dạng thuốc cản quang chụp chiếu hoặc dưới dạng thuốc khác, đặc biệt là amiodaron.

(5) Nhiễm độc giáp giả: do dùng nhiều hormon giáp. Dịch tễ học lẻ tẻ của nhiễm độc giáp là do tiêu thụ thịt bò có chứa tuyến giáp bò.

(6) U quái giáp buồng trứng (struma ovaril) vào khoảng 3% các u nang buồng trứng và u quái có chứa nhu mô giáp. Nhu mô giáp này có thể tự động bài tiết hormon giáp do nhân độc, hoặc do mối liên quan với tuyến giáp ở phụ nữ bị bệnh Graves hoặc có bướu đa nhân nhiễm độc.

(7) Tuyến yên tăng bài tiết TSH. Đây là nguyên nhân hiếm gặp của cường giáp do khối u tuyến yên tăng bài tiết TSH. Nồng độ TSH huyết thanh cao hoặc bình thường (xác định bằng định lượng TSH nhạy) trong khi có nhiễm độc giáp thực sự. Không có bệnh lý ở mắt. Kháng thể kháng giáp và TSH- R Ab (stim) thường bình thường. Tăng bài tiết TSH có thể do adenoma tuyến yên, trong trường hợp này bệnh được gọi là "bài tiết hướng giáp không thích hợp do khối u" (neoplastic inappropriate secretion of thyrotropin). Khối u này có biểu hiện như là tổn thương khối sau khi điều trị cường giáp. Adenoma tuyến yên thường được cắt bỏ bằng phẫu thuật qua xương bướm; các khối u lớn hơn có thể cần điều trị tia xạ. Các khối u đôi khi đáp ứng với bromocriptin hoặc với octreotid. Propranolol được dùng điều trị triệu chứng.

Ngoài ra bệnh còn có thể do phì đại tuyến yên, trường hợp này, bệnh được gọi là "bài tiết hướng giáp không thích hợp không do khối u" (noneoplastic inappropriate secretion of thyrotropin), tăng sản tuyến yên có thể được phát hiện trên MRI với hình ảnh tuyến yên to ra nhưng không nhìn thấy hình ảnh adenoma kín đáo. Phì đại tuyến yên xuất hiện do hiệu quả feed back của T_4 giảm lên tuyến yên, có thể mang tính gia đình nhưng cũng có thể do suy giáp lâu ngày không được điều trị, nhất là ở người trẻ. Điều trị triệu chứng cường giáp bằng propranol. Điều trị tận gốc bằng iod phóng xạ hoặc phẫu thuật cắt tuyến giáp.

(8) Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể gây cường giáp thoáng qua trong giai đoạn phá hủy ban đầu. Bệnh có thể xuất hiện thoáng qua sau đẻ.

(9) Thai nghén và các khối u thuộc lá nuôi: hCG nhìn chung có ái lực thấp với các receptor TSH của tuyến giáp, nhưng nồng độ hCG rất cao trong huyết thanh có thể gây hoạt hóa receptor đủ để gây ra nhiễm độc giáp. Cường giáp nhẹ thai nghén có thể xuất hiện trong 4 tháng đầu mang thai là giai đoạn mà nồng độ hCG rất cao. Phụ nữ có mang dễ bị nhiễm độc giáp và nôn nghén nhiều hơn nếu trong huyết thanh của họ có nồng độ cao của sialo- hCG, tiểu phân của hCG có ái lực mạnh hơn với các receptor TSH. Nhiễm độc giáp cũng có thể do nồng độ hCG huyết thanh tăng cao trong trường hợp chửa trứng, bị choriocarcinoma và ung thư tinh hoàn.

(10) Di căn của ung thư giáp là nguyên nhân hiếm gặp của nhiễm độc giáp.

(11) Amiodaron, là thuốc được sử dụng để điều trị lâu dài các loạn nhịp tim, gây triệu chứng cường giáp ở khoảng 2,5% các bệnh nhân. Vì nồng độ T_4 (với xét nghiệm nhạy) bị ức chế phải giảm song song với sự tăng cao của T_4 (> 20μg/dl) hoặc của T_3 (> 200 ng/dl). Điều trị có thể không cần dùng thuốc nhưng cường giáp chậm hồi phục. Bệnh nhân bị rung nhĩ thường chống đông bằng warfarin; cần theo dõi chặt chẽ INR vì cả methimazol và cường giáp tác dụng hiệp đồng làm giảm prothrombin. Cường giáp làm tăng dị hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Thay đổi nồng độ hormon giáp cũng làm thay đổi hiện tượng đông máu. Propranol làm giảm nhẹ các triệu chứng. Dùng methimazol uống với liều ban đầu là 40- 60 mg, cần theo dõi nồng độ T_4 tự do và TSH đều đặn; liều này được giảm tới 10 mg/ngày khi nồng độ T_4 tự do bình thường hoặc TSH cao. Nếu TSH vẫn duy trì cao, thêm thyroxin cẩn thận.

Dùng methimazol có thể sau hàng tháng mới trở về bình giáp; vì thế sau 2 ngày dùng methimazol cần thêm 500 mg/ngày muối natri ipodat hoặc acid iopanoic để ức chế chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi. Ở một số bệnh nhân cần phải phẫu thuật cắt tuyến giáp. Ở các bệnh nhân mà tuyến giáp bắt iod bình thường, có thể điều trị bằng iod hoạt tính phóng xạ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiễm độc giáp do bất kỳ nguyên nhân nào gây nhiều biểu hiện khác nhau tùy theo các mức độ thay đổi giữa các cá thể khác nhau. Bệnh nhân có

thể phàn nàn về thần kinh dễ kích thích, bồn chồn, sợ nóng, vã mồ hôi, mệt mỏi, yếu, chuột rút, sôi bụng, thay đổi trọng lượng cơ thể (thường gầy sút). Có thể hồi hộp trống ngực hoặc cơn đau thắt ngực. Ở phụ nữ thường kinh nguyệt không đều.

Liệt chu kỳ do hạ kali máu xuất hiện 15% các bệnh nhân nhiễm độc giáp ở châu Á hoặc người gốc Mỹ. Liệt thường xảy ra đột ngột (với vài triệu chứng nhiễm độc giáp) sau khi sử dụng dextrose đường tĩnh mạch hoặc sau uống carbohydrat hoặc sau hoạt động thể lực quá sức. Liệt kéo dài từ 7- 72 giờ.

Dấu hiệu nhiễm độc giáp có thể bao gồm nhìn chằm chằm, dấu hiệu von Graefe, nhịp tim nhanh hoặc rung nhĩ, run đầu chi, da nóng ẩm, tăng phản xạ gân xương, tóc mềm, móng dễ gãy, và suy tim (hiếm gặp hơn). Nhiễm độc giáp mạn tính có thể gây loãng xương. Có thể có ngón tay hình chùy và sưng (ngón tay dùi trống). Bệnh Graves thường có các dấu hiệu của bướu giáp (có tiếng thổi).

Bệnh lý mắt do bệnh Graves biểu hiện trên lâm sàng với tỷ lệ 20- 40% với các triệu chứng thường gặp là phù kết mạc, viêm kết mạc và lồi mắt nhẹ. Thâm nhiễm lympho bào nặng hơn tại các cơ mắt xuất hiện với tỷ lệ 5- 10% và có thể gây ra lồi mắt, đôi khi gây nhìn đôi do các cơ ngoài mắt co kéo. Thần kinh thị giác có thể bị chèn ép trong các trường hợp nặng. Khô giác mạc có thể xuất hiện do nhắm mắt không kín. Đôi khi các triệu chứng mắt mất đối xứng hoặc chỉ có một bên. Mức độ nặng của bệnh lý mắt không liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của nhiễm độc giáp. Một số bệnh nhân bình giáp trên lâm sàng nhưng lại có bệnh lý mắt nặng.

Phù niêm da chiếm khoảng 3% các bệnh nhân bị bệnh Graves, thường ở vùng trước xương chày, trông giống vỏ quả cam.

B. Xét nghiệm

T_3, T_4 huyết thanh tăng, T_4 tự do tăng. Đôi khi nồng độ T_4 có thể bình thường nhưng T_3 lại cao. Xét nghiệm TSH nhạy cảm chính xác là xét nghiệm tốt nhất đối với nhiễm độc giáp. TSH bị ức chế trong nhiễm độc giáp trừ trường hợp nhiễm độc giáp do bài tiết hormon hướng giáp không thích hợp của tuyến yên nhưng đây là trường hợp rất hiếm gặp.

Các xét nghiệm bất thường khác bao gồm tăng calci máu, tăng phosphatase kiềm, thiếu máu và giảm bạch cầu hạt.

Nồng độ các kháng thể kháng receptor TSH (TSH- R Ab (stim) thường cao (80%), nhưng xét nghiệm này nhìn chung không cần bắt buộc để chẩn

đoán. Kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng microsom thường cao trong bệnh Graves. Kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng cả 2 chuỗi DNA cũng thường tăng cao trong huyết thanh mà không có triệu chứng của bệnh lupus ban đỏ hoặc bệnh lý mạch tạo keo khác. Bệnh nhân bị viêm tuyến giáp bán cấp thường có tốc độ máu lắng tăng.

Đo độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp và ghi xạ hình giáp thường làm ở các bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm độc giáp. Sự bắt iod hoạt tính phóng xạ tăng cao trong trường hợp bệnh Graves và bướu nhân độc nhưng cũng gặp trong một số trường hợp khác nữa. Trong viêm tuyến giáp bán cấp, sự bắt iod hoạt tính phóng xạ thấp là đặc trưng, tuy nhiên cũng có thể gặp sự bắt iod phóng xạ thấp trong một số hoàn cảnh khác (xem trong chương các thử nghiệm chức năng giáp, các điều kiện ảnh hưởng tới bắt iod hoạt tính phóng xạ).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp MRI hốc mắt là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để xem xét bệnh lý mắt Graves ảnh hưởng tới cơ ngoài mắt. Chụp cắt lớp CT và siêu âm có thể cũng được sử dụng. Chẩn đoán hình ảnh được yêu cầu chỉ trong các trường hợp nặng hoặc lồi mắt mà bình giáp, cần phải chẩn đoán phân biệt với lồi mắt do khối u hoặc do các bệnh khác.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm độc giáp thực sự phải được chẩn đoán phân biệt với các trường hợp tăng thyroxin huyết thanh mà không gây biểu hiện lâm sàng (bảng 9- 3). Cường giáp có thể nhầm với trường hợp loạn thần lo âu hoặc hưng cảm. Trong các trường hợp loạn thần tuyến giáp không to và xét nghiệm chức năng giáp vẫn bình thường. Vấn đề đặt ra là ở các bệnh nhân bị rối loạn tâm thần cấp có khoảng 30% trường hợp tăng thyroxin máu mà không có nhiễm độc giáp; trong trường hợp này, chẩn đoán phân biệt giữa rối loạn tâm thần và cường giáp thực sự bằng định lượng TSH. TSH không bị ức chế trong rối loạn tâm thần không do nhiễm độc giáp và nồng độ T_4 dần dần trở về bình thường.

Sử dụng thyroid ngoại lai sẽ biểu hiện về mặt xét nghiệm như là viêm tuyến giáp. Khối u tuyến yên ít gặp có thể gây ra nhiễm độc giáp với TSH tăng cao.

Hiếm khi nhầm lẫn giữa cường giáp và một số trường hợp tăng chuyển hóa mà không có nhiễm độc giáp, như là thiếu máu nặng, bệnh bạch cầu, chứng tăng hồng cầu và ung thư. U tủy thượng thận thường gồm các triệu chứng tăng chuyển hóa, nhịp tim nhanh, gầy sút, vã mồ hôi nhiều. Bệnh to đầu chi cũng gây ra nhịp tim nhanh, vã mồ hôi và tuyến giáp to. Các xét nghiệm chính xác sẽ phân biệt được một cách dễ dàng các bệnh này.

Bệnh tim (như là rung nhĩ, đau thắt ngực) khó điều trị cũng gợi ý là có khả năng do cường giáp. Các nguyên nhân khác của liệt mắt (như là nhược cơ nặng) và lồi mắt (như là khối u hốc mắt) phải được xem xét. Bệnh lý mắt Graves rất giống với giả khối u hốc mắt. Nhiễm độc giáp cũng phải được chú ý phân biệt với yếu cơ và loãng xương. Đái tháo đường và bệnh Addison có thể kết hợp với nhiễm độc giáp.

Biến chứng

Nhiễm độc giáp gây biến chứng tim gồm rung nhĩ kết hợp với phản ứng của thất trái khó kiểm soát.

Bệnh nhân châu Á hoặc gốc Châu Mỹ khi bị nhiễm độc giáp có thể có biến chứng liệt chu kỳ phối hợp với kali máu thấp do hoạt động thể lực hoặc do sử dụng nhiều carbohydrat. Tăng kali máu, loãng xương và nhiễm calci thận có thể xảy ra. Ở nam giới bị cường giáp có triệu chứng giảm tình dục, liệt dương, giảm số lượng tinh trùng và vú to.

Ở các bệnh nhân có cường giáp cận lâm sàng (nghĩa là TSH thấp nhưng T_4 tự do bình thường và lâm sàng là bình giáp) nói chung là tốt không cần điều trị. Ở họ không thấy có sự tăng mất xương.

Điều trị

Phương pháp điều trị nhiễm độc giáp thay đổi tùy theo nguyên nhân và mức độ cường giáp, tuổi của bệnh nhân, bệnh cảnh lâm sàng và yêu cầu của bệnh nhân.

A. Bệnh Graves

Trong điều trị bệnh Graves, việc lựa chọn phương pháp điều trị là quan trọng chứ không chỉ có một phương pháp lựa chọn.

1. Propranolol

Propranolol thường được dùng để điều trị làm giảm các triệu chứng cho tới khi hết cường giáp. Thuốc có tác dụng làm giảm các triệu chứng do cường

giáp gây nên như nhịp tim nhanh, run, ra mồ hôi và lo âu. Nó là thuốc được lựa chọn đầu tiên trong điều trị cơn bão giáp. Các thuốc chẹn β cũng có tác dụng điều trị liệt chu kỳ đi kèm với nhiễm độc giáp. Nó không có ảnh hưởng lên quá trình bài tiết hormon giáp. Liều điều trị thường bắt đầu từ 10 mg đường uống rồi tăng dần liều cho tới khi đạt yêu cầu, thường ở liều 20 mg x 4 lần/ngày. Propranolol ở dạng tác dụng kéo dài có tác dụng làm giảm các triệu chứng ổn định hơn ở một số bệnh nhân.

2. Các thuốc thiourea

Methimaol hoặc propylthiouracil thường được dùng để điều trị cho các bệnh nhân trẻ hoặc bệnh nhân nhiễm độc giáp nhẹ, bướu cổ nhỏ hoặc bệnh nhân sợ điều trị phóng xạ. Các bệnh nhân có tuổi thường đáp ứng rất tốt. Các thuốc này cũng rất hữu ích cho các bệnh nhân cường giáp chuẩn bị mổ hoặc các bệnh nhân nhiều tuổi chuẩn bị điều trị iod phóng xạ. Thuốc không gây phá hủy tuyến giáp vĩnh viễn và khả năng bị suy giáp sau điều trị thấp hơn so với điều trị phẫu thuật hoặc iod phóng xạ, tuy nhiên tỷ lệ tái phát lại cao hơn (khoảng 50%) sau ngừng điều trị một năm trở lên. Khả năng đạt lui bệnh lâu dài cao hơn ở các bệnh nhân cường giáp nhẹ hoặc bướu cổ nhỏ. Các bệnh nhân có kháng thể thyroperoxidase và thyroglobulin còn cao sau điều trị 2 năm thì tỷ lệ tái phát được thông báo chỉ là 10%.

Mất bạch cầu hạt là biến chứng ít gặp nhưng rất nặng của thuốc thiourea, gặp ở khoảng 0,1% các bệnh nhân điều trị methimazol và 0,4% các bệnh nhân điều trị propylthiouracil (PTU). Các triệu chứng báo hiệu là đau họng hoặc sốt, bệnh nhân nên ngừng thuốc trong khi chờ đợi kiểm tra công thức bạch cầu. Nhìn chung mất bạch cầu có thể hồi phục được và có thể điều trị được bằng filgrastim (G-CSF). Một số nhà lâm sàng khuyên nên kiểm tra số lượng bạch cầu định kỳ nhưng mất bạch cầu lại thường xuất hiện đột ngột.

Các tác dụng phụ thường gặp khác của nhóm thioure gồm ngứa, viêm da dị ứng, buồn nôn và chán ăn. Dùng các thuốc kháng histamin có thể làm hết ngứa mà không cần dùng thuốc. Do hai loại thioure là tương đương nhau nên nếu bệnh nhân bị dị ứng nặng với 1 loại thì không nên dùng loại kia.

Có thể bị suy giáp tiên phát. Các bệnh nhân có thể có triệu chứng của suy giáp khoảng 2 tuần hoặc hơn trước khi thấy tăng TSH do TSH bị ức chế bởi cường giáp trước đó. Do vậy bệnh nhân cần được theo dõi sát về lâm sàng và nồng độ thyroxin tự do (FT_4) trong huyết thanh. Suy giáp tiến triển kéo dài

thường làm bướu giáp to nhanh. Đôi khi bướu cổ có thể to rất nhiều nhưng thường sẽ nhỏ đi nhanh khi được điều trị bằng hormon giáp.

a. Methimazol: methimazol có ưu điểm là số liều cần dùng nhỏ và số viên thuốc cũng ít hơn so với PTU do đó điều trị thuận tiện hơn. Ngoài ra tỷ lệ gây hoại tử gan cấp cũng thấp hơn. Một số tác dụng phụ hiếm gặp của methimazol là bệnh cúm huyết thanh, vàng da tắc mật, mất cảm giác ăn ngon, rụng tóc, hội chứng thận hư và hạ đường huyết. Liều methimazol uống bắt đầu từ 30- 60 mg/ngày. Giảm liều khi hết các dấu hiệu của cường giáp và nồng độ FT_4 trở về bình thường.

b. Propylthiouracil: propylthiouracil là thuốc điều trị được lựa chọn trong thời kỳ có thai hoặc cho con bú có lẽ do nó ít ảnh hưởng đến đứa trẻ. Thuốc ức chế chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại biên và về lý thuyết nó có một vài ưu điểm hơn methimazol trong điều trị cơn bão giáp nhưng những tác dụng này không được chứng minh rõ trên lâm sàng. Một số tác dụng phụ ít gặp của PTU gồm viêm khớp, lupus ban đỏ, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu và giảm tỷ lệ prothrombin. Hoại tử gan cấp là một biến chứng hiếm gặp, được điều trị bằng prednison nhưng có thể tiến triển tới suy gan. Liều điều trị PTU ban đầu từ 300- 600 mg/ngày chia 4 lần. Liều và số lần uống thuốc/ ngày giảm dần khi hết triệu chứng cường giáp và nồng độ FT_4 về bình thường. Trong thời kỳ có thai, liều được khống chế dưới 200 mg/ngày để tránh gây bướu cổ suy giáp cho trẻ sơ sinh.

3. Các chất gây cản quang chứa iod

Các chất này có tác dụng điều trị nhiễm độc giáp do bất cứ nguyên nhân nào. Acid iopanoic (Telepaque) hoặc natri ipodat (Bilivist, Oragragin) uống liều 500 mg 2 lần/ngày. Trong vòng 24 giờ, nồng độ T_3 giảm trung bình 62%. Với các bệnh nhân bị bệnh Graves, bắt đầu cho methimazol trước để ức chế sự hữu cơ hóa iod, ngày hôm sau có thể cho acid iopanoic hoặc natri ipodat. Các chất cản quang chứa iod đặc biệt có hiệu quả ở các bệnh nhân nhiễm độc giáp triệu chứng (xem phần cơn bão giáp ở dưới). Nó là liệu pháp tối ưu cho các bệnh nhân không dung nạp thiourea và cho trẻ sơ sinh bị nhiễm độc giáp (do mẹ bị bệnh Graves). Thời gian điều trị có thể kéo dài 8 tháng hoặc hơn nhưng tác dụng của thuốc có xu hướng giảm dần theo thời gian. Khả năng bắt iod phóng xạ của tuyến giáp bị ức chế trong khi đang điều trị nhưng sẽ trở về như mức trước điều trị sau khi ngừng thuốc 7 ngày, cho phép điều trị được bằng ^{131}I.

4. Iod phóng xạ ^{131}I

Điều trị iod phóng xạ là phương pháp tối ưu làm hủy diệt mô giáp hoạt động quá mức (hoặc lan tỏa hoặc bướu nhân đơn độc). Iod phóng xạ phá hủy các tế bào giam giữ chúng. Các bệnh nhân dường như không có nguy cơ bị ung thư giáp, bệnh bạch cầu hoặc các ung thư khác về sau. Tỷ lệ bị dị tật bẩm sinh ở con của bố mẹ có tiền sử điều trị ^{131}I ở mức bình thường. Tuy nhiên, do tia xạ có hại cho thai nhi *nên không điều trị iod phóng xạ cho phụ nữ có thai.*

Đa số bệnh nhân có thể điều trị iod phóng xạ trong khi đang điều trị triệu chứng chỉ bằng propranolol, thuốc này sẽ được giảm liều khi nồng độ thyroxin trong máu hết cao. Tuy nhiên, một số bệnh nhân nhiều tuổi, có bệnh mạch vành hoặc cường giáp nặng thường được điều trị đạt bình giáp nhờ thuốc nhóm thiouracil (xem phần trên) còn propranolol được giảm liều. Khi bệnh nhân đã đạt bình giáp thì cho ngừng điều trị thuốc thiourea 3- 7 ngày trước khi cho điều trị ^{131}I. Các bệnh nhân dùng thiouracil trong vòng 1 tuần trước khi điều trị ^{131}I làm tăng nguy cơ bị điều trị thất bại (29%) do đó đôi khi các bệnh nhân này cần liều ^{131}I cao hơn.

Sau điều trị cường giáp bằng ^{131}I, bệnh mắt của bệnh nhân Graves xuất hiện hoặc nặng hơn trong 15% trường hợp và tỷ lệ cải thiện là 0% trong khi điều trị bằng methimazol bệnh mắt nặng lên trong 3% và tiến triển tốt trong 2% trường hợp. Tính trong số các bệnh nhân điều trị prednison 3 tháng sau điều trị ^{131}I, bệnh mắt tốt lên ở 67% và xấu đi ở 0% trường hợp.

Tỷ lệ bị suy giáp cao sau nhiều năm điều trị ^{131}I ngay cả khi dùng liều nhỏ. Tuy nhiên, suy giáp cũng thường xảy ra sau điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật và thậm chí suy giáp có khi còn là một phần trong tiến triển tự nhiên của bệnh. Do đó cần phải theo dõi FT_4 và TSH nhạy trong thời gian dài.

Một nghiên cứu dài hạn gần đây về các bệnh nhân cường giáp được điều trị ^{131}I thấy nguy cơ tử vong tăng có liên quan đến bệnh tim mạch, đột quị hoặc gãy xương, nguyên nhân do bản thân tình trạng nhiễm độc giáp hơn là do phương pháp điều trị được lựa chọn.

5. Phẫu thuật tuyến giáp

Phẫu thuật tuyến giáp điều trị bệnh Graves và bướu nhân độc ít được áp dụng hơn so với điều trị iod phóng xạ là phương pháp đã được chấp nhận

rộng rãi. Phẫu thuật thường được tiến hành cho phụ nữ có thai mà liều nhỏ thiourea không kiểm soát được tình trạng nhiễm độc giáp, cho các bệnh nhân có bướu giáp rất to và khi nghi ngờ ác tính.

Các bệnh nhân thường được điều trị đạt bình giáp trước mổ bằng thuốc thiourea hoặc ipodat. Propranolol thường được dùng cho tới khi T_3 về bình thường trước mổ. Điều trị làm giảm mạch máu trước mổ bằng natri ipodat hoặc acid iopanoic (500 mg 2lần/ngày trong 3 ngày) hoặc iod (ví dụ dung dịch lugol 2 hoặc 3 giọt/ngày trong nhiều lần). Nếu bệnh nhân được mổ khi còn nhiễm độc giáp thì cho liều propranolol cao hơn trước mổ để hạn chế khả năng xảy ra cơn cường giáp cấp.

Các tai biến của phẫu thuật có thể gồm tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản gây liệt dây thanh âm. Suy cận giáp cũng có thể xảy ra nên phải kiểm tra calci máu sau mổ. Nếu do một phẫu thuật viên chuyên khoa giỏi, có kinh nghiệm tiến hành thì các biến chứng này ít xảy ra (<1%).

Nên tiến hành phẫu thuật cho bệnh nhân nội trú được theo dõi qua ít nhất một đêm.

B. Nhân độc tuyến giáp

Các triệu chứng của cường giáp do cường năng nhân tuyến giáp đơn thuần có thể được điều trị bằng propranolol giống như trong bệnh Graves. Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật hoặc iod phóng xạ. Phẫu thuật thường được áp dụng cho các bệnh nhân dưới 40 tuổi, các bệnh nhân được điều trị đạt bình giáp bằng thiourea trước mổ và dùng iod 10 ngày trước phẫu thuật như trong bệnh Graves (xem phần trên). Suy giáp vĩnh viễn xảy ra ở khoảng 14% các bệnh nhân sau mổ 6 năm. Các bệnh nhân có bướu nhân giáp đơn độc, trên 40 tuổi có chỉ định điều trị iod phóng xạ. Suy giáp vĩnh viễn xảy ra ở khoảng 1/3 các bệnh nhân sau điều trị iod phóng xạ 8 năm. Sau điều trị phóng xạ có 1/2 các bệnh nhân vẫn sờ thấy nhân và 10% bệnh nhân thấy nhân giáp vẫn phát triển to hơn.

C. Bướu đa nhân độc

Cường giáp do bướu đa nhân độc gây nên có thể được điều trị triệu chứng bằng propranolol giống trong bệnh Graves. Bệnh hay gặp hơn ở người nhiều tuổi do đó điều trị iod phóng xạ được coi là biện pháp điều trị chính hơn là phẫu thuật. Thuốc thiourea khống chế được cường giáp nhưng sau khi ngừng thuốc, tỷ lệ tái phát lên tới 95%. Các bệnh nhân nhiều tuổi bị nhiễm độc

giáp rõ có xu hướng đạt được bình giáp nhờ methimazol, phải ngừng thuốc ít nhất 3 ngày trước khi điều trị iod phóng xạ. Đồng thời bệnh nhân phải có chế độ ăn hạn chế iod để làm tăng khả năng bắt iod phóng xạ của tuyến giáp vốn có thể khá thấp ở các bệnh nhân này (so với bệnh Graves). Thường phải dùng liều iod phóng xạ khá cao. Do hay có nhiễm độc giáp tái phát và suy giáp sau điều trị nên các bệnh nhân cần được theo dõi chặt. Phẫu thuật được chỉ định khi có chèn ép hoặc lý do thẩm mỹ. Bệnh nhân được chuẩn bị phẫu thuật như trong bệnh Graves (xem phần trên).

D. Viêm tuyến giáp bán cấp

Các bệnh nhân cường giáp do viêm tuyến giáp bán cấp được điều trị triệu chứng bằng propranolol. Natri ipodat hoặc acid iopanoic uống liều 500 mg/ngày làm giảm nhanh nồng độ T_3 và được dùng tiếp trong 15- 60 ngày cho tới khi FT_4 trở về mức bình thường. Tình trạng cường giáp thường tự ổn định trong vòng vài tuần đến vài tháng. Thuốc thiourea không có tác dụng vì tổng hợp hormon giáp ở các bệnh nhân này thấp. Điều trị iod phóng xạ cũng không có tác dụng vì khả năng bắt giữ iod của tuyến giáp thấp. Do có thể có giai đoạn suy giáp tiếp sau giai đoạn viêm ban đầu nên cần theo dõi sát bệnh nhân về lâm sàng và đo nồng độ FT_4 khi cần. Điều trị tích cực suy giáp thoáng qua có thể làm giảm tỷ lệ tái phát viêm tuyến giáp. Thường điều trị giảm đau có hiệu quả bằng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

e. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Bệnh hiếm gặp, các bệnh nhân có cường giáp do hậu quả của việc phóng thích các hormon giáp dự trữ khi viêm tuyến giáp Hashimoto nặng. Kháng thể kháng peroxydase hoặc thyroglobulin thường cao nhưng bắt giữ iod lại thấp, đây là đặc điểm để phân biệt với bệnh Graves. Bệnh đặc biệt hay gặp ở phụ nữ sau đẻ, ở những bệnh nhân này bệnh có thể chỉ thoáng qua. Điều trị bằng propranolol. Bệnh nhân cần được theo dõi sát để phát hiện suy giáp và điều trị tùy vào tình trạng tuyến giáp.

F. Điều trị các biến chứng

1. Bệnh mắt Graves

Bệnh mắt có thể nặng lên sau điều trị iod phóng xạ và có thể được điều trị bằng prednison 10- 20 mg/ngày trong 4 đến 6 tuần. Với các bệnh nhân lồi

mắt tiến triển, cho prednison 40- 60 mg/ngày và giảm dần liều trong nhiều tuần. Liều prednison cao ngay từ đầu 80- 120 mg/ngày được chỉ định khi có chèn ép vào dây thần kinh thị giác. Cần điều trị tích cực cả cường giáp và suy giáp. Các phương pháp điều trị bệnh mắt khác bao gồm tia xạ liều thấp vào các cơ quan ngoài hốc mắt, tránh giác mạc và thủy tinh thể. Tiêm tĩnh mạch immunoglobulin liều 1g/kg trong 2 ngày liên tiếp và nhắc lại mỗi 3 tuần trong 3- 4 tháng được cho là có tác dụng tương đương với prednison. Trường hợp nặng, phẫu thuật giải phóng chèn ép hốc mắt có thể giữ được thị lực, tuy nhiên sau mổ bệnh nhân thường bị nhìn đôi. Các biện pháp bảo vệ mắt thông thường gồm đeo kính bảo vệ phần mắt lồi ra, băng mắt trong khi ngủ và nếu bệnh nhân bị khô giác mạc. Nhỏ dịch và bôi gel methylcellulose (nước mắt nhân tạo) cũng có thể có tác dụng. Thủ thuật khâu dính mi (tarsorrhaphy) và tạo hình góc mắt (canthoplasty) giúp bảo vệ giác mạc và tạo ra hình ảnh bên ngoài tốt hơn.

2. Các biến chứng tim mạch

a. Đánh trống ngực hoặc nhịp nhanh xoang là biểu hiện thường gặp của nhiễm độc giáp. Điều trị chính là điều trị nhiễm độc giáp. Thuốc chẹn β (như đề cập ở phần trên) như propranolol được dùng để điều trị tạm thời trừ khi có bệnh cơ tim phối hợp.

b. Rung nhĩ: cũng là biểu hiện thường gặp của nhiễm độc giáp, có khi là triệu chứng nổi bật. Nếu bệnh nhân đang bị nhiễm độc giáp thì sốc điện khó có thể chuyển rung nhĩ thành nhịp xoang bình thường được. Khi bệnh nhân đạt bình giáp thì có khả năng chuyển tự phát về nhịp xoang nhưng khả năng này giảm dần theo tuổi. Ngoài việc phải điều trị cường giáp (xem phần trên), các thuốc khác có thể cần là:

(1) Digoxin làm chậm nhịp nhanh thất. Phải dùng digoxin liều cao hơn bình thường do độ thanh thải tăng và số đơn vị natri trao đổi ở tim cần bị ức chế ở tim cũng tăng lên. Giảm liều digoxin khi đã khống chế được cường giáp.

(2) Các thuốc chẹn β cũng có thể làm giảm nhịp thất nhưng phải dùng thận trọng, đặc biệt khi bệnh nhân có tim to hoặc có dấu hiệu của suy tim vì thuốc làm giảm co cơ tim nên có thể thúc đẩy suy tim xung huyết. Do vậy đầu tiên nên cân nhắc dùng các thuốc chẹn β tác dụng ngắn như esmolol tiêm tĩnh mạch. Nếu có dùng thuốc chẹn β thì phải giảm liều digoxin.

(3) Cân nhắc dùng các thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối ở tâm nhĩ trong các trường hợp: có hình ảnh giãn tâm nhĩ trái trên siêu âm tim, suy toàn bộ chức năng tâm thất trái, suy tim sung huyết mới, tăng huyết áp, rung nhĩ tái phát, có tiền sử huyết khối. Liều warfarin dùng cho bệnh nhân nhiễm độc giáp thấp hơn bình thường vì có tăng độ thanh thải các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Thường cần liều warfarin cao hơn khi cường giáp giảm.

c. Suy tim do nhiễm độc giáp có thể là do nguyên nhân nhịp tim quá nhanh, do bệnh cơ tim hoặc cả hai. Dù cho nguyên nhân nào cũng cần phải điều trị cường giáp tích cực, khẩn trương. Điều trị nhịp tim nhanh do rung nhĩ bằng digoxin (phần trên). Tiêm tĩnh mạch furosemid là biện pháp điều trị có tính kinh điển. Nếu nhịp nhanh dường như là nguyên nhân chính gây suy tim thì phải thận trọng khi dùng thuốc chẹn β.

Bệnh cơ tim giãn do nhiễm độc giáp là hậu quả của nồng độ hormon giáp quá cao kéo dài tác động trực tiếp lên tim, bệnh có thể xảy ra ở bất cứ lứa tuổi nào. Tránh không dùng các thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh calci. Các biện pháp điều trị cấp cứu gồm làm giảm hậu gánh, lợi tiểu. Digoxin và các thuốc làm tăng co cơ khác (inotropic) đồng thời bệnh nhân được điều trị đạt bình giáp.

d. Cường giáp đờ đẫn (apathetic hyperthyrodism) có thể biểu hiện bằng đau thắt ngực. Điều trị nhằm trực tiếp vào chống cường giáp cũng như điều trị chống đau thắt ngực như thông thường. Thường có thể tránh được thủ thuật nong hoặc bắc cầu nối động mạch vành nhờ chẩn đoán và điều trị thích hợp.

3. Cơn giáp kịch phát hay cơn bão giáp

Ngày nay biến chứng này rất ít gặp, nó là dạng nhiễm độc giáp cực kỳ nặng, có thể xảy ra khi bệnh nhân bị stress nặng, phẫu thuật tuyến giáp hoặc điều trị iod phóng xạ. Bệnh nhân bị mê sảng, nhịp tim rất nhanh, nôn, ỉa chảy, mất nước và trong nhiều trường hợp có sốt rất cao. Tỷ lệ tử vong khá cao.

Điều trị bằng thuốc thiourea (ví dụ PTU 150- 250 mg mỗi 6 giờ hoặc methimazol 15- 25 mg mỗi 6 giờ). Sau 1 giờ cho iod dưới dạng dung dịch lugol (uống 10 giọt 3 lần/ngày) hoặc natri iodid (tiêm tĩnh mạch chậm 1g). Natri ipodat (uống 500mg/ngày), có thể có tác dụng nếu bắt đầu dùng 1 giờ sau liều thiourea đầu tiên. Cho propranolol liều tiêm tĩnh mạch 0,5- 2 mg mỗi

4 giờ hoặc uống 20- 120 mg mỗi 6 giờ (phải thận trọng khi có suy tim). Hydrocortison thường được dùng liều 50 mg mỗi 6 giờ, giảm liều nhanh khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện tốt. Tránh dùng aspirin vì nó gây tách T4 khỏi phức hợp gắn với globulin làm tăng nồng độ FT_4 trong máu. Chỉ điều trị ^{131}I hoặc phẫu thuật khi bệnh nhân đạt bình giáp.

4. Cường giáp và thai nghén

Tỷ lệ hiện mắc cường giáp (chủ yếu do bệnh Graves) ở phụ nữ có thai là khoảng 0,2%. Hiếm gặp bướu giáp do buồng trứng. Chẩn đoán có thể khó vì người có thai bình thường cũng có thể có nhịp tim nhanh, da ấm, sợ nóng, nhiều mồ hôi và sờ được tuyến giáp. Các xét nghiệm rất có giá trị: FT_4 tăng rõ rệt trong khi TSH bị ức chế. Tuy nhiên, có thể nhầm là TSH không bị ức chế hoàn toàn do một số phương pháp thử nhầm TSH với hCG. Mặc dù đa số phụ nữ có thai có tăng T_4 toàn phần nhưng giá trị lớn hơn 20 μg/dl chỉ gặp ở bệnh nhân cường giáp. T_3 gắn hạt nhựa thấp ở những phụ nữ có thai bình thường vì nồng độ TBG cao nhưng lại cao hoặc bình thường ở phụ nữ có thai bị nhiễm độc giáp. Thai nghén có thể có những tác dụng có lợi trên tình trạng nhiễm độc giáp do bệnh Graves nhờ làm giảm hiệu giá kháng thể và làm giảm FT_4 khi thai nghén tiến triển. Tuy nhiên, các nguy cơ ở người mẹ như cơn bão giáp, tiền sản giật, sản giật, suy tim sung huyết, sảy thai, và rau bong non lại tăng lên. Các nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung, đẻ non và nhiễm độc giáp thoáng qua ở trẻ sơ sinh cũng tăng lên do sự vận chuyển TSH-R Ab qua rau thai. Cường giáp ở phụ nữ có thai được điều trị bằng methimazol hoặc PTU liều nhỏ nhất có thể, cho phép còn cường giáp nhẹ vì bệnh nhân thường dung nạp tốt. Thuốc qua được rau thai và hiếm khi có thể gây tăng tiết TSH và gây bướu cổ ở thai nhi. Cho mẹ uống thêm hormon giáp cũng không ngăn chặn được suy giáp ở thai nhi vì T_4 và T_3 không qua rau thai. Nếu kiểm soát được cường giáp ở mẹ bằng liều nhỏ PTU (50- 150) mg/ngày) hoặc methimazol (5- 15 mg/ngày) thì rất hiếm khi gây suy giáp ở thai nhi. Chỉ tiến hành cắt tuyến giáp cho các phụ nữ có thai bị dị ứng hoặc kháng với thuốc giáp trạng (thường do không tuân thủ chế độ điều trị) hoặc người có bướu cổ rất to.

Chỉ có một lượng rất nhỏ PTU qua sữa mẹ nên việc cho trẻ bú mẹ là an toàn. Điều này không đúng lắm với methimazol do thuốc xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn.

5. Bệnh da

Bệnh da là một biến chứng ít gặp của bệnh Graves, da bệnh nhân bị dày lên bất thường do sự lắng đọng của các glycosaminoglycans. Nó được biết đến dưới dạng "phù niêm trước xương chày" vì thường xuất hiện ở mặt trước dưới của cẳng chân, đôi khi có cả ở mu chân. Điều trị bằng bôi mỡ glucocorticoid (ví dụ fluocinolon) kèm băng bịt về đêm.

6. Tiên lượng

Bệnh Graves có thể tự ổn định và thậm chí có thể tự chuyển thành suy giáp nhưng thường là tiến triển nặng lên. Các biến chứng mắt, tim và tâm thần thường nặng hơn nhiều so với gầy sút và có thể không hồi phục cả sau khi điều trị. Suy cận giáp và liệt dây thanh âm vĩnh viễn là các nguy cơ của phẫu thuật cắt tuyến giáp. Bệnh nhân thường tái phát sau điều trị thuốc thiourea và cả sau điều trị ^{131}I hoặc cắt gần toàn phần tuyến giáp. Các bệnh nhân được điều trị cường giáp, các bệnh nhân nữ có nguy cơ lâu dài bị tử vong do bệnh tuyến giáp, bệnh tim mạch, đột quị và gãy xương đùi. Suy giáp sau điều trị cường giáp là phổ biến, có thể xảy ra trong vòng vài tháng tới nhiều năm sau điều trị iod phóng xạ hoặc cắt tuyến giáp gần toàn phần. Lồi mắt ác tính (malignant exophthalmos) có tiên lượng xấu trừ khi được điều trị tích cực.

VIÊM TUYẾN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến giáp sưng to, thường gây chèn ép ở thể cấp hoặc bán cấp. Tuyến giáp to, không đau ở thể mạn.
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp rất thay đổi.
- Kháng thể kháng giáp trong huyết thanh thường dương tính.

Nhận định chung

Có thể phân loại viêm tuyến giáp như sau:

1. Viêm tuyến giáp mạn tính lympho bào (Hashimoto) do tự miễn
2. Viêm tuyến giáp bán cấp
3. Viêm tuyến giáp mủ
4. Viêm tuyến giáp Riedel.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Hay còn gọi là viêm tuyến giáp mạn lympho bào là dạng viêm tuyến giáp phổ biến nhất và có lẽ là bệnh tuyến giáp phổ biến nhất ở Mỹ. Bệnh có xu hướng có tính chất gia đình và gặp nhiều ở nữ hơn 6 lần so với nam giới. Tỷ lệ mắc bệnh tăng lên ở người ăn nhiều iod. Một số thuốc như amiodaron, alpha interferon, interleukin- 2, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (granulocyte- colony stimulating factor) thường gây tự kháng thể tuyến giáp.

Tuyến giáp thường to lan tỏa, chắc và có nhân ở giai đoạn cuối. Khi chỉ to một thùy, không đối xứng thì phải nghi ngờ khả năng ung thư. Mặc dù bệnh nhân có thể có cảm giác vướng ở cổ nhưng thường không đau và không có tăng cảm giác đau. Khoảng 10% các trường hợp tuyến giáp bị teo, xơ hóa, đặc biệt ở phụ nữ lớn tuổi.

Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng thường có tăng nồng độ các kháng thể kháng thyroglobulin (60%) và kháng tuyến giáp poroxydase (90%) lưu hành trong máu.

Thể viêm tuyến giáp cận lâm sàng là rất phổ biến, kết quả một nghiên cứu mổ tử thi hàng loạt thấy khoảng 40% nữ và 20% nam có viêm tuyến giáp ổ. Hiệu giá kháng thể kháng tuyến giáp thấp ở 13% nữ và 3% nam. Tuy nhiên, chỉ có 1% dân số có hiệu giá kháng thể lớn hơn 1: 6400.

Viêm tuyến giáp sau đẻ là một dạng của viêm tuyến giáp tự miễn, xảy ra sớm sau đẻ, thường kèm theo cường giáp thoáng qua và tiếp sau là suy giáp. Chức năng tuyến giáp sẽ phục hồi về bình thường ở đa số các bệnh nhân.

2. Viêm tuyến giáp bán cấp

Hay còn gọi là viêm tuyến giáp de Quervain, viêm tuyến giáp u hạt, viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ, là bệnh khá phổ biến, diễn biến cấp tính, tuyến giáp thường sưng to, rất đau và bệnh nhân thường có nuốt khó. Đau cổ có thể lan lên tai, nếu không đau thì được gọi là "viêm tuyến giáp im lặng". Các triệu chứng có thể tồn tại hàng tuần hoặc hàng tháng và có thể đi kèm các dấu hiệu của nhiễm độc giáp và mệt mỏi khó chịu. Bệnh thường xuất hiện ở các phụ nữ trẻ và trung niên, nguyên nhân có thể do nhiễm virus. Tốc độ máu lắng rất cao và nồng độ kháng thể kháng tuyến giáp thấp giúp phân

biệt với các thể viêm tuyến giáp khác. Khả năng bắt giữ iod phóng xạ thấp giúp phân biệt với bệnh Graves. Chọc hút tìm thấy các tế bào khổng lồ đa nhân nhưng thường không nhất thiết phải thực hiện.

3. Viêm tuyến giáp sinh mủ

Là bệnh hiếm gặp, bệnh gây đau nhiều, nhạy cảm đau, sưng nề và đỏ ở vùng tuyến giáp. Nguyên nhân là do các vi khuẩn sinh mủ, bệnh thường nằm trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn toàn thân.

4. Viêm tuyến giáp Riedel

Viêm tuyến giápRiedel còn gọi là viêm tuyến giáp xơ hóa mạn tính, bướu giáp Riedel, viêm tuyến giáp cứng như gỗ, viêm tuyến giáp gỗ và viêm tuyến giáp xâm lấn. Bệnh thường gây suy giáp và có thể gây cả suy cận giáp. Đây là thể viêm tuyến giáp hiếm gặp nhất và gặp chủ yếu ở phụ nữ trung niên hoặc lớn tuổi. Tuyến giáp thường to không cân xứng, cứng như đá và dính vào các cơ quan vùng cổ gây nên các triệu chứng chèn ép và xâm lấn như khó nuốt, khó thở, khàn tiếng. Bệnh thường là một biểu hiện của hội chứng xơ hóa hệ thống đa ổ gồm xơ hóa sau phúc mạc, trung thất và đường mật.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

T_3 và T_4 gắn hạt nhựa thường rất cao ở bệnh nhân viêm tuyến giáp cấp hoặc bán cấp và bình thường hoặc thấp ở bệnh nhân viêm tuyến giáp mạn tính. Khả năng bắt giữ iod phóng xạ có đặc điểm là rất thấp lúc đầu (ở pha cường giáp) của viêm tuyến giáp bán cấp, cao và không đều ở viêm tuyến giáp mạn, thấp và có hình ảnh tuyến giáp nở to ở bướu Riedel. Tự kháng thể tuyến giáp thường thấy nhất ở viêm tuyến giáp Hashimoto nhưng cũng có thể thấy ở các thể viêm tuyến giáp khác. Mức TSH huyết thanh cao nếu tuyến giáp không tổng hợp đủ lượng hormon giáp.

Biến chứng

Ở thể viêm tuyến giáp sinh mủ, bệnh nhân có thể bị bất cứ biến chứng nào của nhiễm trùng; thể viêm tuyến giáp bán cấp hoặc mạn gây biến chứng do chèn ép vào các cơ quan vùng cổ gây khó thở và ở thể bướu giáp Riedel gây liệt dây thanh âm. Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể gây suy giáp hoặc cường giáp thoáng qua. Đôi khi có thể xuất hiện bệnh Graves. Viêm tuyến giáp mạn có thể đi kèm với ung thư hoặc u lympho và phải cân nhắc đến chẩn đoán này trước một bệnh nhân có tuyến giáp to, không đau tiếp tục to

lên mặc dù đã được điều trị. Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể đi kèm với bệnh Addison, suy cận giáp, đái tháo đường, thiếu máu ác tính, xơ gan mật, bạch biến và một số bệnh tự miễn khác.

Chẩn đoán phân biệt

Phải chẩn đoán phân biệt viêm tuyến giáp với tất cả các loại bướu cổ, đặc biệt nếu to nhanh. Khả năng bắt iod phóng xạ thấp và T_3, T_4 cao ở viêm tuyến giáp bán cấp và có giá trị để phân biệt. Viêm tuyến giáp mạn tính, đặc biệt nếu to không đều và có chèn ép vào tổ chức xung quanh có thể giống với ung thư và cả hai bệnh này có thể cùng tồn tại ở một tuyến giáp. Viêm tuyến giáp bán cấp hoặc viêm tuyến giáp sinh mủ có thể giống với các nhiễm trùng tại hoặc gần vùng cổ. Các xét nghiệm tự kháng thể tuyến giáp giúp chẩn đoán viêm tuyến giáp mạn lympho bào (Hashimoto) nhưng không đặc hiệu và cũng có thể dương tính ở các bệnh nhân có bướu cổ, ung thư tuyến giáp và nhiễm độc giáp mặc dù hiệu giá kháng thể thường cao hơn ở viêm tuyến giáp Hashimoto. Có thể phải làm sinh thiết để chẩn đoán.

Điều trị

A. Viêm tuyến giáp mủ

Điều trị kháng sinh và mổ dẫn lưu nếu sưng nề rõ.

B. Viêm tuyến giáp bán cấp

Tất cả là điều trị theo kinh nghiệm và phải kéo dài trong nhiều tuần. Bệnh thường hay tái phát. Thuốc được lựa chọn là aspirin làm giảm đau và giảm viêm. Điều trị triệu chứng nhiễm độc giáp bằng propranolol 10- 40 mg mỗi 6 giờ, điều trị suy giáp thoáng qua nếu có triệu chứng bằng thyroxin liều 0,05- 0,1 mg/ngày.

C. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Nên cho levothyroxin liều thông thường 0,05- 0,2 mg/ngày nếu có suy giáp hoặc bướu cổ to. Nếu tuyến giáp to ít và bệnh nhân bình giáp (mức TSH bình thường) thì phải theo dõi thường xuyên vì có thể bị suy giáp về sau, thường là sau vài năm (xem phần suy giáp).

D. Bướu giáp Riedel

Thường phải cắt một phần tuyến giáp để làm giảm chèn ép, khi mổ có thể gặp khó khăn do tuyến giáp dính vào tổ chức xung quanh.

Tiên lượng

Tiến triển của nhóm bệnh này rất thay đổi. Viêm tuyến giáp bán cấp thường tự khỏi hoặc nặng lên và không có điều trị đặc hiệu. Bệnh có thể diễn biến âm ỉ nhiều tháng. Viêm tuyến giáp Hashimoto đôi khi có phối hợp với các bệnh tự miễn khác như đái tháo đường, bệnh Addison, thiếu máu ác tính. Tuy nhiên, nhìn chung thì viêm tuyến giáp Hashimoto có tiên lượng rất tốt vì bệnh hoặc ổn định trong nhiều năm hoặc tiến triển rất chậm tới suy giáp là biến chứng có thể điều trị được dễ dàng. Phụ nữ bị viêm tuyến giáp sau đẻ thường chức năng tuyến giáp sẽ trở về bình thường.

TUYẾN CẬN GIÁP

Hormon tuyến cận giáp có các tác dụng sinh lý chính sau đây:

1. Tăng cường hoạt động hủy xương (osteoclastic) với tăng phân phối calci và phospho vào máu.
2. Tăng cường tái hấp thu calci ở ống thận sau khi đã lọc qua cầu thận.
3. Ức chế ống thận hấp thu phospho và bicarbonat.
4. Kích thích tổng hợp 1,25- dihydroxycholecalciferol ở thận. Kết quả của tất cả các tác dụng này là làm tăng lượng calci ion hóa lưu hành trong máu.

Vitamin D là một hormon có tác dụng và cơ chế tổng hợp phức tạp. Cholecalciferol (vitamin D_3) được tổng hợp tại da từ 7-dehydrocholesterol dưới tác dụng của bức xạ tia cực tím. Để trở thành dạng hợp chất có tác dụng sinh học đầy đủ cần trải qua hai quá trình hydroxyl hóa liên tiếp: quá trình thứ nhất xảy ra ở gan tạo thành 25-hydroxycholecalciferol ($25[OH]D_3$) và quá trình thứ hai xảy ra ở thận tạo thành vitamin D có tác dụng sinh học, chuyển hóa mạnh nhất 1,25- dihydroxycholecalciferol ($1,25[OH]_2D_3$). Tác dụng chính của vitamin D là tăng cường hấp thu calci và phospho tại ruột.

SUY CẬN GIÁP VÀ GIẢ SUY CẬN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Cơn co giật tetany, co rút tay chân, tê đau tay và môi, chuột rút các cơ và bụng, thay đổi tâm thần.

• Dấu hiệu Chvostek và hiện tượng Trousseau dương tính, răng và móng tay kém phát triển, đục thủy tinh thể.

• Calci huyết thanh thấp, phospho huyết thanh cao, phosphatase kiềm bình thường, thải trừ calci niệu giảm.

• Magnesi huyết thanh có thể thấp.

Nhận định chung

Chủ yếu gặp **suy cận giáp** sau mổ cắt tuyến giáp, và thường thoáng qua nhưng cũng có thể là vĩnh viễn. Cũng có thể gặp suy cận giáp sau mổ lấy adenoma cận giáp (để điều trị cường cận giáp tiên phát) do ức chế phần tuyến cận giáp bình thường còn lại và do tăng tái ngấm chất khoáng của các xương (hội chứng xương đói- hungry bone syndrome).

Suy cận giáp có thể là bệnh tự miễn (rất hiếm) và xuất hiện lẻ tẻ hoặc như là một phần của hội chứng tự miễn đa tuyến (polyglandular autoimmune syndrome- PGA typ I) hay còn được gọi là loạn dưỡng ngoại bì do nhiễm nấm candida đa tuyến nội tiết tự miễn (autoimmune polyendocrinophathy- candidiasis- ectodermal dystrophy- APECED). PGA typ I gặp ở trẻ nhỏ với ít nhất hai trong số các bệnh sau: nhiễm nấm candida, suy cận giáp và bệnh Addison. Các bệnh nhân còn có thể bị đục thủy tinh thể, viêm màng mạch nho, rụng tóc, bạch biến hoặc có bệnh tự miễn của tuyến giáp.

Suy cận giáp còn có thể do bất thường của bào thai (hội chứng DiGeorge) hoặc do hậu quả của tổn thương bởi các kim loại nặng (bệnh wilson, nhiễm hemosiderin do truyền máu, nhiễm sắc tố sắt mô, u hạt (granulomas), di căn ung thư hoặc nhiễm khuẩn.

Suy cận giáp chức năng có thể do thiếu hụt magnesi (kém hấp thu, nghiện rượu mạn tính) ngăn cản bài tiết PTH. Các triệu chứng mất nhanh khi điều chỉnh tình trạng thiếu magnesi máu. Rất ít gặp suy cận giáp sau tia xạ vùng cổ.

Giả suy cận giáp là một bất thường di truyền của mô để kháng với PTH phối hợp với lùn, mặt tròn, béo phì, các xương đốt bàn tay và xương đốt bàn chân thứ tư ngắn, tạo xương lạc chỗ (ectopic bone formation) và chậm phát triển tâm thần. Các bệnh nhân không có hạ calci máu nhưng có cùng bất thường về kiểu hình được gọi là giả giả suy cận giáp (pseudp seudo-hypoparathyroidism).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Suy cận giáp cấp gây tetany với chuột rút cơ, kích thích, co rút bàn tay và co giật; bệnh nhân luôn có tê đau vùng quanh miệng, bàn tay và bàn chân. Các triệu chứng của bệnh mạn tính là ngủ lịm, thay đổi nhân cách, lo âu, nhìn mờ do đục thủy tinh thể và chậm phát triển tâm thần.

Khám thấy dấu hiệu Chvostek (co cơ mặt khi gõ vào dây thần kinh mặt ở phía trước tai) dương tính và có hiện tượng Trousseau (co rút cổ tay sau khi quấn băng ép). Có thể có đục thủy tinh thể, móng tay mỏng dễ gãy, da khô và có vảy, thỉnh thoảng có nhiễm nấm (nhiễm nấm daldida) và có thể rụng lông mày, có thể có tăng phản xạ gân xương sâu. Đôi khi có phù gai và tăng áp lực dịch não tủy. Nếu trẻ em bị bệnh thì răng của trẻ có thể bị sún.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Phần lớn calci gắn với albumin do đó nên định lượng calci ion hóa hoặc calci được điều chỉnh theo albumin bằng công thức:

Ca^{2+} huyết thanh "điều chỉnh" = Ca^{2+} máu mg/dl + [0,8 x(4,0- albumin g/dl]

Calci huyết thanh thấp, phospho huyết thanh cao , calci niệu thấp, phospatase kiềm bình thường. Hormon cận giáp thấp. Nên định lượng magnesi huyết thanh vì magnesi huyết thanh thấp thường kèm theo calci máu thấp và có thể làm nặng thêm các triệu chứng và làm giảm chức năng (hormon) cận giáp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp sọ thường hoặc chụp cắt lớp có thể thấy calci hóa các hạch thần kinh ở nền sọ. Tỷ trọng các xương tăng hơn so với bình thường.

D. Các xét nghiệm khác

Kiểm tra bằng đèn khe (slit-lamp) có thể phát hiện sớm đục thủy tinh thể bao sau. Điện tim thấy các khoảng QT kéo dài và sóng T bất thường.

Biến chứng

Tetany cấp có tiếng thở rít, đặc biệt nếu phối hợp với liệt dây thanh âm có thể gây tắc nghẽn hô hấp đòi hỏi phải mở khí quản. Các biến chứng của suy cận giáp mạn tính phụ thuộc nhiều vào thời gian bị bệnh. Các biến chứng có

thể phối hợp với các bệnh tự miễn như hội chứng Sprue, thiếu máu ác tính hoặc bệnh Addison. Ở những bệnh nhân bị bệnh kéo dài có đục thủy tinh thể và calci hóa hạch thần kinh ở nền sọ. Đôi khi thấy xuất hiện các triệu chứng của bệnh Parkinson. Các dây chằng cạnh cột sống có thể bị cốt hóa gây chèn ép các rễ thần kinh, có thể phải phẫu thuật để giải phóng chèn ép. Điều trị vitamin D và calci quá mức có thể gây sỏi thận và giảm chức năng thận.

Chẩn đoán phân biệt

Các triệu chứng của hạ calci máu có thể bị nhầm với chứng dị cảm, co rút cơ hoặc tetany nhiễm kiềm hô hấp, trong trường hợp này calci máu bình thường. Trên thực tế tăng thông khí có khuynh hướng làm nặng các triệu chứng của hạ calci máu. Hạ calci máu mạn tính có thể gây suy tim và bị nhầm với nhồi máu cơ tim và bệnh cơ tim thiếu máu (ischemic cardiomyopathy).

Đôi khi suy cận giáp bị chẩn đoán nhầm là động kinh không rõ nguyên nhân, múa vờn hoặc u não (vì có calci hóa ở não, co giật, nghẹt đĩa) hoặc hiếm hơn là nhầm với hen phế quản (do có tiếng rít và khó thở). Ở bệnh nhân có albumin máu thấp thường có calci máu thấp nhưng calci ion hóa thì bình thường.

Calci máu thấp cũng có thể do kém hấp thu calci, magnesi hoặc vitamin D. Bệnh nhân có thể không bị ỉa chảy. Một số thuốc như thuốc lợi tiểu quai, plicamycin, phenytoin, alendronat và foscarnets cũng có thể gây hạ calci máu. Ngoài ra bệnh nhân còn có thể bị hạ calci máu trong trường hợp truyền dịch tĩnh mạch quá nhanh hoặc do bị chelat vì truyền máu có nhiều citrat. Hạ calci máu thoáng qua thường xảy ra sau cắt tuyến cận giáp để điều trị cường cận giáp, ngoài ra còn gặp ở các bệnh nhân viêm tụy cấp. Một số bệnh nhân bị ung thư (đặc biệt là ung thư vú, tiền liệt tuyến) di căn xương lại có hạ calci máu thay vì tăng calci máu như dự đoán. Hạ calci máu với tăng phospho máu (giống suy cận giáp) gặp ở bệnh nhân toan máu nhưng cũng có thể do dùng các chế phẩm chứa lượng lớn phospho theo đường uống, tĩnh mạch hoặc đường trực tràng và do các u lympho hoặc bệnh leucemie có đáp ứng với điều trị hóa chất.

Hạ calci máu kèm theo tăng calci niệu có thể do một hội chứng có tính chất gia đình liên quan đến đột biến receptor cảm thụ calci, bệnh di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Những bệnh nhân này có PTH

máu bình thường khác với suy cận giáp, bệnh nhân có tăng calci niệu nên nếu điều trị bằng calci và vitamin D có thể gây calci hóa thận (nephrocalcinosis).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu cơn cấp (tetany suy cận giáp)

Thường xảy ra sau phẫu thuật và đòi hỏi phải điều trị ngay lập tức:

1. Đảm bảo đường thở thông thoáng

2. Tiêm tĩnh mạch calci gluconat

Tiêm tĩnh mạch chậm 10- 20 ml dung dịch calci gluconat 10% cho tới khi hết tetany. Có thể truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm 10 đến 50 ml calci gluconat 10% pha trong 1 lít dung dịch glucose 5% hoặc muối sinh lý. Điều chỉnh tốc độ dịch truyền để duy trì calci máu ở mức 8-9 mg/dl.

3. Uống calci

Nên cho muối calci càng sớm càng tốt để cung cấp 1- 2 g calci mỗi ngày. Dịch calci carbonat (titralac plus) 500 mg/5 ml có thể đặc biệt hữu ích, liều từ 1- 3 g calci/ngày. Calci citrat chứa 21% calci nhưng được hấp thu với tỷ lệ lớn hơn và ít gây tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa hơn.

4. Các chế phẩm vitamin D (bảng 9-10)

Nên bắt đầu điều trị vitamin D ngay khi điều trị calci đường uống. vitamin D_2 (ergocalcierol) là thuốc được lựa chọn để điều trị suy cận giáp mạn tính. Liều thường dùng thay đổi từ 25000 đến 150000 đơn vị/ngày. vitamin D_2 là một chế phẩm có tác dụng chậm và nếu có độc tính (làm tăng calci máu có thể điều trị được bằng bù dịch và prednison) sẽ tồn tại hàng tuần sau khi ngừng thuốc. Ergocalciferol thường có tác dụng ổn định calci máu hơn so với các chế phẩm có tác dụng ngắn hơn.

Dihydrotachysterol khởi phát tác dụng nhanh hơn và tác dụng mạnh hơn gấp ergocalciferol 3 lần. Liều duy trì hàng ngày thường là 0,125 đến 1 mg. Thuốc này đắt hơn nhiều so với vitamin D_2.

Chất chuyển hóa còn tác dụng của vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol) xuất hiện rất nhanh và độc tính nếu có sẽ không kéo dài. Nó được dùng nhiều trong điều trị calci máu thấp cấp với liều dao động từ 0,25 đến 4 μg/ngày.

Mặc dù giá thành cao nhưng calcitriol đang được dùng ngày càng nhiều để điều trị calci máu thấp mạn tính. Liều điều trị bắt đầu là 0,25 μg/ngày uống vào buổi sáng rồi tăng liều dần để đạt calci máu trở về gần bình thường. Thường phải dùng đến liều 0,5 đến 2 μg/ngày.

Calcifediol (25- hydroxyl vitamin D_3) là một lựa chọn điều trị khác. Khởi phát tác dụng và thời gian tác dụng của thuốc ở mức trung gian. Liều khởi đầu thường là uống 20 μg/ngày.

Bảng 9 - 10. các chế phẩm vitamin D dùng trong điều trị suy cận giáp[1]

Tên	Hàm lượng	Dạng thuốc	Liều dùng/ngày	Thời gian hết độc tính
Ergocalciferol (Ergosterol vitamin D_2)	40.000 đơn vị USP/mg	Nang 25.000 và 50.000 đơn vị, dung dịch 8.000 đơn vị/ml	25.000 - 200.000 đơn vị	6 - 18 tuần
Dihydrotachysterol (Hytakerol)	120.000 đơn vị USP/mg	Viên nén 0,125; 0,2 và 0,4 mg	0,2 - 1 mg	1 đến 3 tuần
Calcifediol (Calderol)		Nang 20 và 50μg	20 - 200μg	3 đến 6 tuần
Calcitriol (Rocaltrol)		Nang 0,25 và 0,5 μg	0,25 - 4μg	1/2 đến 2 tuần

[1] Được phép trích của Greenspan FS, Baxter JD từ Basic & Clinical Endocrinology, xuất bản lần thứ 4, Appleton & Langle, 1994.

5. Magnesi

Nếu bệnh nhân có cả giảm magnesi máu (nghiện rượu kéo dài, suy dinh dưỡng, mất magnesi qua thận, do dùng một số thuốc như cisplatin...) thì cần phải được điều chỉnh để điều trị calci máu thấp có hiệu quả. Trường hợp cấp tính thì tiêm tĩnh mạch $MgSO_4$ 1 đến 2 g mỗi 6 giờ, còn trường hợp phải điều trị kéo dài thì có thể cho viên oxid magnesi 600 mg 1 đến 2 viên/ngày hoặc cho chế phẩm có kết hợp cả calci và magnesi (ví dụ dolomite).

6. Ghép mô tuyến cận giáp trong số các mô đã bị loại bỏ được bảo quản lạnh có thể phục hồi calci máu trở về bình thường ở khoảng 23% trường hợp.

B. Điều trị duy trì

Mục đích nhằm duy trì calci máu dao động ở mức hơi thấp nhưng không có triệu chứng (8- 8,6 mg/dl). Mức này sẽ giảm thiểu khả năng bệnh nhân bị tăng calci niệu và đảm bảo việc điều trị nằm trong giới hạn an toàn, chống lại việc dùng quá liều gây tăng calci máu mà nếu xảy ra sẽ gây tổn thương vĩnh viễn chức năng thận. Tiếp tục cho các chế phẩm calci (1- 2g/ngày) và vitamin D (như phần trên). Phải theo dõi đều đặn calci máu (ít nhất là mỗi 3 tháng). Cũng cần theo dõi cả calci niệu nhờ định lượng "vết" nước tiểu ("spot" urine determination) và giữ calci niệu dưới mức 30 mg/dl nếu có thể.

Chú ý: cần thận trọng khi cho các bệnh nhân calci máu thấp dùng các thuốc phenothiazin vì có thể gây các triệu chứng ngoại tháp. Nên tránh dùng thuốc furosemid vì có thể làm thúc đẩy calci máu thấp hơn nữa.

Tiên lượng

Bệnh nhân có tiên lượng tốt nếu được chẩn đoán sớm và điều trị đúng nguyên tắc. Những thay đổi ở răng, đục thủy tinh thể và calci hóa ở não đều tồn tại vĩnh viễn. Cần phải kiểm tra định kỳ các chất trong máu (blood chemical) vì những thay đổi nồng độ calci máu đòi hỏi có sự điều chỉnh kế hoạch điều trị. Calci máu cao xuất hiện ở các bệnh nhân suy cận giáp đã được điều trị có xu hướng ổn định có thể là một biểu hiện của bệnh Addison.

CƯỜNG CẬN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Bệnh nhân thường không có triệu chứng, được phát hiện qua làm xét nghiệm.
- Sỏi thận, đái nhiều, tăng huyết áp, táo bón, mệt mỏi, thay đổi tâm thần.
- Đau xương; hiếm hơn tổn thương nang trong xương và gẫy xương bệnh lý.
- Tăng calci huyết thanh và nước tiểu, phospho niệu cao, phospho huyết thanh bình thường hoặc thấp phosphatase kiềm bình thường hoặc tăng.
- Hormon cận giáp tăng (PTH).

Nhận định chung

Cường cận giáp nguyên phát là bệnh được biết đến ngày càng nhiều, chiếm tỷ lệ 0,1% các bệnh nhân tuổi trưởng thành. Bệnh có thể thấy ở bất kỳ lứa tuổi nào nhưng thường gặp ở người trên 50 tuổi và tỷ lệ nữ cao hơn nam 3 lần.

Bệnh do tăng bài tiết hormon cận giáp mà nguyên nhân thường là adenoma của tuyến cận giáp, ít gặp hơn là do tăng sản tuyến, hiếm gặp do ung thư biểu mô tuyến. Kích thước adenoma tuyến cận giáp tương ứng với nồng độ hormon tuyến trong huyết thanh. Khó phân loại adenoma tuyến cận giáp với tăng sản tuyến khi khám tuyến cận giáp đơn độc.

Adenoma hoặc tăng sản tuyến có thể có liên quan (vào khoảng 5%) và có thể là một phần của đa u tuyến nội tiết typ 1, 2a và 2b (MEN typ 1; 2b và 2b) (xem bảng 9-16).

Cường cận giáp gây bài tiết quá mức calci và phospho qua thận, dẫn đến tạo thành sỏi ở đường tiết niệu. Ít nhất có tới 5% sỏi thận là do bệnh này. Calci hóa lan tỏa nhu mô thận ít gặp hơn. Tiêu xương mạn tính do tăng PTH quá mức có thể gây ra mất khoáng lan tỏa gẫy xương, bệnh lý, hoặc tổn thương xương dạng nang (viêm xương xơ và nang hóa).

Trong suy thận mạn, tăng phosphat máu và giảm sản xuất 1,25 $(OH)_2$ D_3 ở thận dẫn đến giảm calci ion hóa, làm tuyến cận giáp bị kích thích (cường cận giáp thứ phát) và có thể to ra trở nên tự động (cường cận giáp thứ ba). Bệnh lý xương trong trường hợp này được gọi là loạn dưỡng xương do thận. Ngoài ra có thể đái nhiều. Tăng calci máu thường xuất hiện sau ghép thận nhưng sau đó giảm đi một cách tự nhiên.

Ung thư biểu mô cận giáp là nguyên nhân hiếm gặp gây cường loạn giáp.

Những bệnh nhân có tăng calci máu nặng thường là do nguyên nhân này.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tăng calci máu thường được phát hiện tình cờ qua xét nghiệm máu. Nhiều bệnh nhân thường không có triệu chứng. Adenoma cận giáp thường nhỏ và ở sâu nên hầu như không sờ thấy trên lâm sàng. Khi sờ thấy một khối thì đó lại là nhân của tuyến giáp.

Bệnh nhân thường phàn nàn thấy khó chịu ở bụng, ở xương, sỏi thận, mệt mỏi. Các triệu chứng xếp theo nhóm như sau:

1. Biểu hiện ở xương: khoảng 1,4% các bệnh nhân cường cận giáp có bệnh lý ở xương gồm viêm xương xơ và nang hóa (orteitus fibrosa cystica); có thể gây ra các "bướu nâu" và các nang xương hàm, hoặc gẫy xương bệnh lý. Nhiều bệnh nhân đau xương, đau khớp, giảm tỷ trọng xương đặc biệt là ở phần vỏ xương (hay gặp ở xương bàn tay và xương chậu).

2. Biểu hiện đường tiết niệu: có thể đái nhiều, uống nhiều do tăng calci máu. Sỏi calci ở thận chiếm 18% các bệnh nhân mới được phát hiện cường cận giáp tiên phát. Nhiễm calci thận và suy thận có thể xảy ra.

3. Biểu hiện của tăng calci máu: tăng calci máu nhẹ thường không có triệu chứng. Trong các trường hợp nặng có các triệu chứng: khát nước, chán ăn, buồn nôn, nôn. Ngoài ra có thể táo bón, mệt mỏi, thiếu máu, sút cân, tăng huyết áp khoảng 3% có viêm tụy. Một số bệnh nhân có triệu chứng chủ yếu là rối loạn thần kinh cơ: yếu cơ, chóng mệt mỏi hoặc dị cảm. Các triệu chứng khác có thể gặp là trầm cảm, giảm khả năng làm việc trí óc, nhu cầu ngủ tăng lên. Tăng calci máu nặng gây ngứa, loạn thần thậm chí hôn mê. Calci có thể lắng đọng ở giác mạc (tạo vệt sừng hóa) hoặc ở mô mềm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Calci huyết thanh > 10,5 mg/dl là tiêu chuẩn xác nhận cường cận giáp nguyên phát (định lượng theo albumin huyết thanh).

Trong trường hợp tăng protid máu, calci huyết thanh toàn phần có thể tăng lên nhưng lượng calci ion hóa là bình thường; trong cường cận giáp nguyên phát, calci ion hóa luôn luôn tăng. Phospho huyết thanh thường thấp (<2,5mg/dl). Calci niệu có thể tăng hoặc bình thường (trung bình là 250 mg/g creatinin). So với mức độ tăng calci máu thì calci niệu thường là tăng ít. Mất phospho quá mức, qua đường niệu dẫn đến phospho huyết thanh thấp (25% trường hợp) hoặc ở giới hạn thấp của bình thường (cường cận giáp thứ phát do suy thận thì phospho huyết thanh tăng). Phosphatase kiềm chỉ tăng khi có tổn thương ở xương. Clo và acid uric có thể tăng. Nồng độ hormon PTH tăng khẳng định chẩn đoán. Phương pháp định lượng hormon bằng phóng xạ miễn dịch dùng 2 kháng thể khác nhau để nhận biết phân tử toàn vẹn ở hai vị trí khác nhau: amin tận và carboxyl tận. Định lượng phóng xạ miễn dịch (IRMA) có độ đặc hiệu và độ nhạy cao; nhờ nó mà dễ dạng phân biệt được cường cận giáp nguyên phát với các nguyên nhân khác gây tăng calci máu.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Một nhà phẫu thuật có kinh nghiệm thăm dò vùng cổ dù có hay không có hình ảnh X quang định vị trước đều đạt kết quả như nhau trong việc nhận biết adenoma cận giáp. Nên làm chẩn đoán ghi hình khu trú trước mổ đối với những người bệnh đã mổ vùng cổ trước đó. Cần thực hiện hai phương tiện thăm dò khác nhau để làm giảm hình ảnh dương tính giả.Vì các tuyến cận giáp hiếm khi lớn hơn 1,5 cm đường kính (thường nhỏ hơn nhiều) nên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật thường không có kết quả. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm, CT, MRI và chụp nhấp nháy MIBI bằng Tc-99m. Độ chính xác của mỗi kỹ thuật phụ thuộc vào trang thiết bị và người thực hiện. Với adenoma cận giáp, chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) và chụp nhấp nháy MIBI bằng Tc-99 có độ nhạy cao hơn siêu âm. Đối với tăng sản tuyến cận giáp trạng, tất cả các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy khoảng 70- 80%, siêu âm có độ đặc hiệu thấp nhất. Qua siêu âm hoặc MRI, các nhân nhỏ lành tính của tuyến giáp được phát hiện tình cờ ở gần một nửa các bệnh nhân cường cận giáp.

Hình ảnh X quang xương thường bình thường và không bắt buộc phải làm để chẩn đoán cường cận giáp. Có thể thấy hình ảnh mất khoáng tiêu xương dưới cốt mạc (đặc biệt ở mặt quay xương ngón tay), mất lá rắn ở răng, có nang hóa ở các xương, xương sọ có các hang nhỏ (hình ảnh muối tiêu), gãy xương bệnh lý. Đôi khi thấy hình ảnh calci hóa sụn khớp.

Bệnh nhân có loạn dưỡng xương do thận, có thể có calci hóa tổ chức khác nữa như là mô mềm và quanh khớp. Các bệnh nhân này có thể có những thay đổi trên X quang xương như loãng xương, viêm xương xơ hóa hoặc xơ cứng xương, xơ cứng thân đốt sống.

Biến chứng

Gẫy xương bệnh lý gặp nhiều, nhất là ở phụ nữ. Nhiễm trùng đường tiết niệu do sỏi và do tắc nghẽn có thể dẫn tới suy thận và tăng urê máu. Nếu nồng độ calci huyết thanh tăng nhanh sẽ dẫn đến rối loạn ý thức, suy thận, lắng đọng calci khắp các mô mềm. Loét tiêu hóa, viêm tụy có thể khó điều trị trước khi phẫu thuật cận giáp. Bệnh có thể phối hợp với u tiết insulin hoặc tiết gastrino và u tuyến yên trong hội chứng đa u tuyến nội tiết typ I (MEN typ I). Cường cận giáp có thể gây biến chứng giả cả trước và sau phẫu thuật cắt bỏ u cận giáp. Nếu trong thời gian thai nghén có tăng calci máu thì sẽ gây hạ calci máu ở trẻ sơ sinh.

Trong cường cận giáp thứ phát do suy thận, nồng độ calci và phospho huyết thanh tăng cao gây vôi hóa lan tỏa ở da, ở các mô mềm, động mạch dẫn đến thiếu máu, hoại tử, gây đau, hoại tử da, loạn nhịp tim, suy hô hấp.

Nồng độ calci và phospho lúc này không tương quan với mức độ nhiễm vôi nhưng thường gặp calci (mg/dl) x phospho (mg/dl) > 70%.

Chẩn đoán phân biệt

1. Giả tăng calci máu: kết quả xét nghiệm tăng calci máu có thể là do sai sót của phòng xét nghiệm hoặc do thời gian garô lấy máu lâu quá và luôn cần làm lại xét nghiệm. Tăng calci máu có thể do tăng protein máu (như trong mất nước) nên đo calci huyết thanh theo albumin.

2. Tăng calci máu do các u ác tính: nhiều u ác tính (ung thư vú, phổi, tụy, tử cung, thận) có thể gây tăng calci máu. Trong một số trường hợp (nhất là ung thư biểu mô vú) hay có di căn xương. Các ung thư khác dù chưa thấy di căn xương nhưng calci máu tăng là do các khối u này bài tiết ra PTHrP (parathyroid hormone- related protein) đây là một loại protein có cấu trúc tương tự như PTH bậc 3. PTHrP cũng gây ra hủy xương và tăng calci máu như PTH.Triệu chứng lâm sàng của tăng calci máu do ung thư giống hệt trong cường cận giáp. Phospho máu thấp nhưng nồng độPTHcũng thấp (định lượng theo phương pháp IRMA).

Đa u tủy xương là nguyên nhân thường gặp của tăng calci máu ở người già. Nhiều bệnh máu ác tính cũng có tăng calci máu như bệnh bạch cầu mono, bệnh bạch cầu lympho T, u lympho Burkitt. Đa u tủy xương gây rối loạn chức năng thận dẫn đến tăng nồng độ carboxyl tận của PTH làm nhầm với cường cận giáp thực sự nếu dùng phương pháp định lượng carboxyl tận của PTH này. Điện di protein trong máu và nước tiểu kết hợp với sinh thiết tủy xương sẽ thiết lập chẩn đoán.

3. Bệnh sarcoid và các bệnh u hạt khác. Trong bệnh u hạt, đại thực bào và các tế bào khác có khả năng tổng hợp 1,25 dihydroxy cholecalciferol. Do vậy, tăng calci máu có thể gặp ở những bệnh nhân bị lao, bị bệnh sarcoid, nhiễm độc berylli, nhiễm histoplasma, nhiễm nấm coccidiomycos, bệnh phong và thậm chí cả u hạt của vật lạ. Trong các bệnh này, tăng hấp thu calci ở ruột và tăng calci niệu hay gặp hơn là tăng calci máu, tăng nồng độ 1,25 dihydroxycholecalciferol huyết thanh.

4. Sử dụng calci hoặc vitamin D:sử dụng lượng lớn calci (thường dùng dưới dạng các chất kháng acid) hoặc vitamin D, có thể gây tăng calci máu và

calci máu lại trở về bình thường khi ngừng sử dụng. Nếu calci máu vẫn tăng sau khi ngừng sử dụng các chế phẩm trên thì cần phải lưu ý xem có cường cận giáp kết hợp không.

Trong trường hợp ngộ độc vitamin D, bệnh nhân có thể đã dùng số lượng lớn vitamin D mà không có lý do rõ ràng, vì vậy cần phải kiểm tra tất cả các thuốc của bệnh nhân. Trong trường hợp này, tăng calci máu có thể kéo dài vài tuần. Định lượng 25 hydroxycholecalciferol là có ích để xác định chẩn đoán. Nếu tăng calci máu nặng thì cần thiết phải điều trị bằng glucocorticoid trong thời gian ngắn.

5. Tăng calci máu và giảm calci niệu mang tính gia đình là bệnh lành tính, dễ nhầm với cường cận giáp nhẹ. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi giảm calci niệu (thường < 50 mg/24 giờ), tăng magnesi máu với các mức độ khác nhau, PTH bình thường hoặc tăng nhẹ. Ở những bệnh nhân này, calci máu không trở về bình thường sau khi đã cắt bỏ tuyến cận giáp bán phần, vì vậy không nên phẫu thuật cắt cận giáp. Đây là bệnh có tiên lượng tốt và dễ chẩn đoán dựa vào tiền sử gia đình và xác định hệ số thanh thải calci trong nước tiểu.

6. Suy thượng thận: tăng calci máu thường gặp trong bệnh Addison không được điều trị. Cơ chế bệnh còn chưa biết. Có thể một phần được giải thích như sau: bệnh Addison không điều trị thì dễ bị mất nước, cô đặc máu làm protid máu tăng dẫn đến calci máu tăng. Vì vậy, người ta thường thấy tăng calci máu toàn phần, hiếm khi gặp tăng calci ion hóa.

7. Cường giáp: tăng hủy xương là nét đặc biệt của nhiễm độc giáp, có thể gây tăng calci máu nhẹ.

8. Các nguyên nhân khác: các nguyên nhân khác được ghi trong bảng 9-9. Tăng calci máu trung bình đôi khi gặp ở bệnh nhân dùng lợi tiểu thiazid hoặc lithium. Những bệnh nhân này có calci máu cao mà nồng độ PTH không phù hợp. Bất động lâu trên giường cũng có thể gây tăng calci máu, nhất là ở trẻ em, thiếu niên và những bệnh nhân bị bệnh xương paget xương tiến triển. Tăng calci máu nhẹ cũng thường gặp ở những bệnh nhân bị bệnh cấp tính nặng đang nằm khoa điều trị tích cực.

Điều trị

A. Điều trị ngoại khoa

Cắt bỏ tuyến cận giáp được khuyên làm với những bệnh nhân cường cận giáp có triệu chứng, có sỏi thận hoặc có bệnh lý xương. Dường như những

bệnh nhân không triệu chứng có thể được chỉ định điều trị ngoại khoa với các lý do sau:

1. Calci huyết thanh vượt quá giới hạn trên của bình thường là 1 mg/dl và calci niệu trên 50 mg/24 giờ.

2. Calci niệu vượt quá 400 mg/ 24 giờ.

3. Tỷ trọng xương dưới mức bình thường trên 2 độ lệch chuẩn.

4. Tuổi bệnh nhân tương đối trẻ, dưới 50- 60 tuổi.

5. Khó đảm bảo theo dõi điều trị nội khoa.

Cắt bỏ adenoma cận giáp là cách chữa có kết quả. Có thể có nhiều u, vì vậy nên thăm dò vùng cổ và cả hai bên. Tuyến cận giáp ít khi vượt quá số lượng bình thường (5 tuyến hoặc nhiều hơn nữa) và cũng ít khi lạc chỗ (như nằm lạc chỗ trong tuyến giáp, ở bao động mạch cảnh, ở trung thất).

Tăng sinh tuyến cận giáp thường gặp trong suy thận mạn và được điều trị tốt nhất bằng cắt bỏ cận giáp bán phần, đặt kẹp bấm kim loại đánh dấu vị trí của nhu mô cận giáp còn lại.

Sau phẫu thuật, bệnh nhân có thể có triệu chứng dị cảm, thậm chí cơn tetany thoáng qua do calci máu hạ xuống với tốc độ nhanh mặc dù calci máu chỉ hạ tới giới hạn bình thường. Vì vậy cần theo dõi calci và albumin máu thường xuyên sau phẫu thuật. Định lượng PTH huyết thanh ngay sau phẫu thuật là không có tác dụng và có thể gây nhầm lẫn. Nhiễm độc giáp thoáng qua có thể xuất hiện sau phẫu thuật.

Chú ý: hạ calci máu sau phẫu thuật có thể cần phải sử dụng nhiều calci và vitamin D tác dụng ngắn, nên bổ sung muối magnesi.

B. Điều trị nội khoa

Tăng calci máu được điều trị bằng bù dịch nhiều nếu không có chống chỉ định. Tăng calci máu nặng phải nằm viện truyền dung dịch muối sinh lý tĩnh mạch (xem chương 4). Các biphosphonat như là pamidronat và alendronat là những chất ức chế mạnh sự hủy xương, có thể dùng để điều trị tăng calci máu tạm thời trong cường cận giáp trạng, trong ung thư hoặc bất động lâu ngày. Các thuốc này có thể làm giảm đau xương ở những bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư tiền liệt tuyến di căn. Pamidronat với liều 30- 90 mg pha trong dịch muối sinh lý truyền tĩnh mạch 4 giờ- 12 giờ. Pamidronat làm hạ calci máu dần dần trong vài ngày và kéo dài hàng tuần tới hàng tháng. Các biphosphonat khác như là alendronat có thể dùng đường uống nhưng sử

dụng lâu dài điều trị cường cận giáp mạn tính thì chưa được nghiên cứu. Thường sử dụng các biphosphomat này cho bệnh nhân cường cận giáp nặng chuẩn bị phẫu thuật. Bệnh nhân cường cận giáp nhẹ, không có triệu chứng lâm sang, được theo dõi nội khoa cẩn thận. Khuyên các bệnh nhân này tăng cường hoạt động, tránh tĩnh tại và uống nhiều nước, tránh dùng lợi tiểu thiazid, vitamin D, vitamin A, các thuốc và các thức ăn chứa calci. Nên kiểm tra calci và albumin huyết thanh 2 lần/năm kiểm tra chức năng thận và calci niệu 1 lần/ năm, đo tỷ trọng xương 1- 2 năm/lần.

Những phụ nữ đã mãn kinh nên dùng estrogen thay thế. Các bệnh nhân tăng calci máu thì tránh dùng digitalis vì họ nhạy cảm với các ảnh hưởng độc của thuốc, có thể dùng propranolol điều trị các rối loạn tim mạch do tăng calci máu. Liệu pháp glucocorticoid không có hiệu quả trong điều trị tăng calci máu.

Trong suy thận, điều trị dự phòng loạn dưỡng xương gây ra bởi cường cận giáp thứ phát bằng cách tránh để tăng phospho máu, có thể dùng calci acetat trong bữa ăn để gắn với phospho. Sau khi lọc máu sử dụng calcitriol đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch cũng ngăn chặn được tăng sản cận giáp trong suy thận (xem chương 5).

Tiên lượng

Bệnh nhân tăng calci máu nhẹ hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng thì có thể theo dõi và điều trị nội khoa, không ảnh hưởng đến đời sống, tiến triển bệnh có thể nhẹ đi hoặc nặng lên. Phẫu thuật cắt bỏ các adenoma cận giáp nhìn chung là khỏi bệnh lâu dài. Bệnh nhân đa u tuyến nội tiết (MEN typ I) được phẫu thuật cắt bỏ tuyến cận giáp bán phần, có thể khỏi bệnh trong thời gian dài nhưng cường cận giáp thường tái phát.

Bệnh khỏi tự nhiên do hoại tử trong khối u cũng gặp nhưng cực kỳ hiếm. Bệnh lý xương sẽ khỏi, ngay cả khi đã có biến dạng xương và gẫy xương, nếu khối u cận giáp được phẫu thuật thành công. Sự xuất hiện viêm tụy làm tăng tỷ lệ chết. Viêm tụy cấp có thể khỏi khi điều trị tốt tăng calci máu; trái lại viêm tụy bán cấp và mạn tính có khuynh hướng tồn tại. Tổn thương thận nặng có thể tiến triển ngay cả sau khi đã cắt bỏ adenoma cận giáp. Ung thư biểu mô cận giáp có khuynh hướng xâm lấn tại chỗ và đôi khi di căn, phẫu thuật cắt bỏ nhiều lần có thể kéo dài cuộc sống. Theo dõi điều trị nội ngoại khoa tích cực có thể đưa đến kết quả 85% bệnh nhân sống tới 5 năm và 57% bệnh nhân sống tới 10 năm.

BỆNH XƯƠNG DO CHUYỂN HÓA

Thuật ngữ "bệnh xương do chuyển hóa" nghĩa là những yếu tố gây giảm lan tỏa tỷ trọng xương (thiểu sản xương) và giảm sức bền của xương. Phân loại theo mô bệnh học gồm loãng xương (thường gặp: giảm cả chất khoáng và chất cơ bản) và nhuyễn xương (ít gặp: chỉ giảm chất khoáng, còn chất cơ bản xương vẫn nguyên vẹn).

LOÃNG XƯƠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Từ không có triệu chứng cho tới đau lưng nặng.
- Gẫy xương tự nhiên thường được phát hiện một cách tình cờ trên phim X quang, giảm chiều cao cơ thể.
- Nồng độ PTH, 25 $(OH)_2$ D_2, calci, phospho và phosphatase kiềm trong huyết thanh thường bình thường.
- Mất chất khoáng, chủ yếu là ở cột sống, xương hông và khung chậu.

Nhận định chung

Loãng xương là bệnh xương do chuyển hóa thường gặp nhất ở Mỹ và là nguyên nhân của hàng trăm nghìn các trường hợp gẫy xương hàng năm. Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết gián tiếp do bệnh còn rất cao. Vì thế thông thường của bệnh có biểu hiện lâm sàng rõ từ tuổi trung niên trở nên và cũng vì nữ giới bị bệnh nhiều hơn nam giới nên bệnh có thể còn được gọi là loãng xương sau mãn kinh. Bệnh được đặc trưng bởi số lượng xương giảm tới mức không còn khả năng duy trì được cấu trúc vẹn toàn của khung xương. Tốc độ tạo xương bình thường, trái lại tốc độ hủy xương tăng lên. Mất các bè xương nhiều hơn mất tổ chức đặc xương, điều này giải thích cho đặc trưng cơ bản của bệnh như gẫy xẹp cột sống, gẫy cổ xương đùi, gẫy đầu dưới xương quay. Các xương khoáng hóa vẫn bình thường.

Bệnh tạo xương bất toàn (xem chương 18 tập 1)

Là bệnh do đột biến lớn của gen mã hóa collagen typ I, là loại collagen chủ yếu cấu tạo xương, gây ra loãng xương nặng. Gẫy xương tự nhiên xuất hiện ngay cả khi còn ở trong tử cung hoặc lúc còn ấu thơ. Thường gặp thể đột biến nhẹ hơn của gen mã hóa collagen typ I, gây xáo trộn collagen dễ bị suy sinh dục và loãng xương.

Nguyên nhân

Nguyên nhân của loãng xương được trình bày ở bảng 9-11.

Bảng 9- 11. Phân loại các nguyên nhân của loãng xương[1, 2]

Thiếu hụt hormon	Bệnh di truyền đột biến về tổng hợp chất tạo keo typ I
Estrogen ở nữ	Đột biến về tổng hợp chất tạo keo typ I
Androgen ở nam	Bệnh tạo xương bất toàn
Thừa hormon	Loãng xương ở người trưởng thành
Hội chứng Cushing hoặc do	Hội chứng Ehlers Danlos
sử dụng glucocorticoid	Hội chứng Marfan
Nhiễm độc giáp	Homocystin niệu
Cường cận giáp	Các nguyên nhân khác
Sử dụng quá nhiều vitamin D	Đái tháo đường
Bất động	Suy dinh dưỡng
Thuốc lá	Protein năng lượng
Bệnh ác tính, đặc biệt là đa u tủy xương	Bệnh gan
Vô căn hoặc do lão hóa	Viêm khớp dạng thấp
	Điều trị heparin
	Thiếu vitamin C
	Thiếu đồng
	Loãng xương ở thiếu niên
	Bệnh tế bào bán hệ thống nghiện rượu.

[1] Trích có sửa đổi từ Fitz gerald PA: Hardbook of chinical

[2] Endocrinology, 2nd ed. Appleton & Lange, 1992. Xem bảng 9-12 về nguyên nhân của nhuyễn xương.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Loãng xương thường thấy không có triệu chứng gì cho tới khi bị gẫy xương. Có thể có các triệu chứng đau lưng với các mức độ khác nhau, gẫy xương tự nhiên, xẹp đốt sống. Chiều cao cơ thể giảm đi.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Calci, phospho và PTH huyết thanh bình thường, phosphatase kiềm thường bình thường nhưng cũng có thể tăng nhẹ, đặc biệt là sau gẫy xương.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Vị trí mất khoáng chủ yếu ở cột sống và khung chậu, đặc biệt là ở cổ và đầu xương đùi, mất khoáng ít hơn ở xương sọ và các ngọn chi. Nhìn chung, cột sống bị dồn ép lại. Đo tỷ trọng xương cho phép phát hiện được sự thiếu sản xương ở những người có nguy cơ cao và cho phép đánh giá đáp ứng với điều trị. Đo tỷ trọng cắt lớp cột sống có độ chính xác cao, và hình ảnh rõ. Đo độ hấp thu tia X đối ngẫu năng lượng (dual energuy X- ray absorption metry- DEXA) có thể xác định tỷ trọng của bất kỳ xương nào; đây là kỹ thuật chính xác và lượng tia xạ không đáng kể.

Chẩn đoán phân biệt

Loãng xương có nhiều nguyên nhân (bảng 9-1). Ngoài ra, thiểu sản xương và gẫy xương còn có thể do nhuyễn xương (xem phần sau) và do những khối u tân tạo ở tủy xương như là u tủy, di căn xương của các bệnh ung thư. Chụp ký xạ cắt lớp, MRI và sinh thiết xương là cần thiết để chẩn đoán phân biệt vì những tình trạng này có thể cùng tồn tại.

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Có vài hướng điều trị, nhưng mỗi bệnh nhân có một chế độ điều trị riêng.

1. Hormon sinh dục: phụ nữ có suy sinh dục nên điều trị estrogen thay thế (xem liệu pháp thay thế hormon) hoặc dùng raloxifen (xem phần dưới). Nam giới có suy sinh dục được điều trị bằng testosteron (xem chương suy sinh dục nam).

2. Biphosphonat: các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng tương tự nhau, nó ức chế các hủy cốt bào gây hủy xương (gây các hủy cột bào). Thuốc có hiệu quả điều trị: loãng xương, cường cận giáp đau xương và tăng calci máu do ung thư. Thuốc được lựa chọn để điều trị triệu chứng xương do bệnh Paget. Chỉ được uống thuốc với nước lọc và dùng ít nhất là 30 phút trước khi ăn, uống calci, thuốc kháng acid và một số thuốc khác vì ảnh hưởng tới sự hấp thu của biphosphonat tại ruột.

Alendronat với liều uống 10 mg/ngày có hiệu quả làm tăng tỷ trọng xương và giảm nguy cơ gẫy xương. Thuốc có thể gây viêm thực quản nhất là những bệnh nhân có thoát vị khe thực quản hoặc những người sau khi uống thuốc buổi sáng xong không đứng thẳng. Tiludronat không gây viêm thực quản,

được dùng cho những bệnh nhân không sử dụng được alendronat. Mặc dù tiludronat được sử dụng để điều trị bệnh Paget, nó vẫn có hiệu quả tốt điều trị loãng xương khi dùng chu kỳ 3 tháng (liều 200 mg/ngày vào lúc đi ngủ). Risedronat liều 5 mg/ngày cũng có thể được lựa chọn sử dụng, etidronat ít hiệu quả hơn nhưng giá thành rẻ và được dung nạp tốt hơn. Liều dùng chu kỳ 400 mg/ngày, trong 2 tuần, cứ 3 tháng một lần. Pamidronat là một biphosphonat dùng ngoài đường tiêu hóa, liều truyền tĩnh mạch chậm là 60 mg pha trong dung dịch muối đẳng trương, 3 tháng một lần cho những bệnh nhân loãng xương mà không dùng được các chế phẩm biphosphonat đường uống. Alendronat 5 mg/ngày và etidronat chu kỳ có thể có tác dụng dự phòng loãng xương do corticoid. Các biphosphonat khác có lẽ có tác dụng tương tự.

3. Thuốc tác dụng chọn lọc trên receptor của estrogen

Raloxifen 60 mg/ngày uống thay thế estrogen cho những phụ nữ sau mãn kinh để phòng loãng xương. Ở phụ nữ đã mãn kinh, tỷ trọng xương tăng lên khoảng 1% sau 2 năm điều trị bằng raloxifen, còn nếu dùng estrogen thì tăng 2%. Raloxifen không có tác dụng trên mạch vành hoặc cơn bốc hỏa. Thuốc không gây tăng sản nội mạc tử cung hoặc vú. Ở phụ nữ tiền mãn kinh, raloxifen không có tác dụng lên sự rụng trứng và kinh nguyệt; vì raloxifen là chất có khả năng gây quái thai nên chống chỉ định dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh.

Raloxifen làm tăng nguy cơ huyết khối nghẽn mạch, vì vậy không nên sử dụng cho các phụ nữ có tiền sử này. Raloxifen cũng chỉ nên dùng cho những phụ nữ còn đi lại được và nên ngừng 3 ngày trước khi phải bất động kéo dài (ví dụ phẫu thuật).

4. Calcitonin A: có sẵn dạng xịt mũi của calcitonin salmon, 1 ml chứa 2200 đơn vị, ống đóng 2 ml. Một lần xịt có 0,09= 200 đơn vị. Liều thường dùng là 1 lần xịt/ngày, luân phiên 2 lỗ mũi. Tác dụng phụ buồn nôn và chóng mặt khi dùng thuốc đường xịt mũi ít hơn so với đường toàn thân. Dù sao hay có các tác dụng phụ tại chỗ như viêm mũi và chảy máu cam; ít gặp hơn là dị ứng, triệu chứng giả cúm, đau khớp, đau lưng, đau đầu. Điều trị bằng calcitonin trong vòng 5 năm làm tăng xương 2- 3% và giảm số lượng gẫy cột sống mới. Calcitonin dùng đường mũi hay đường toàn thân đều có tác dụng giảm đau xương, tác dụng này xuất hiện 2- 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

B. Các biện pháp chung

Chế độ dinh dưỡng giàu protein, calci và vitamin D. Thêm muối calci (carbonat calci) 1- 1,5g/ngày. Đảm bảo lượng vitamin D 400đv/ngày. Nếu nghi ngờ bệnh nhân ít phơi nắng, chế độ ăn thiếu vitamin D hoặc kém hấp thu, hoặc bị nhuyễn xương, thì dùng thêm vitamin D; 2000- 5000 đơn vị/ngày. Liều corticoid nên giảm hoặc ngừng nếu có thể được. Nếu calci niệu tăng thì có thể dùng thiazid. Khuyên bệnh nhân tập thể dục đều đặn, tăng vận động. Những người bị nằm liệt giường nên được tập các bài tập thể dục chủ động và thụ động. Cột sống có thể cần được chống đỡ một cách thích hợp (mặc dù dây đeo và áo nịt ngực thường không cần thiết), phải tránh sự cứng nhắc hoặc bất động quá mức. Bệnh nhân phải được chống đỡ tránh bị ngã, không nên hút thuốc và uống rượu.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt nếu dùng estrogen dự phòng sớm và duy trì hàng năm cho những trường hợp loãng xương sau mãn kinh. Biphosphonat có thể điều trị loãng xương và làm giảm nguy cơ gẫy xương. Các biện pháp dự phòng có hiệu quả hơn là điều trị khi đã có triệu chứng lâm sàng.

NHUYỄN XƯƠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau, yếu cơ gốc chi nhất là ở khung chậu, đau và nhạy cảm đau ở xương.
- Giảm tỷ trọng xương do giảm sự khoáng hóa.
- Khác với loãng xương, các bất thường xét nghiệm gồm: tăng phosphatase kiềm, giảm 25 hydroxy vitamin D, giảm calci máu, giảm calci niệu, giảm phospho máu, cường cận giáp thứ phát.
- Có thể thấy tổn thương kinh điển trên X quang.

Nhận định chung

Giảm sự khoáng hóa của khung xương đang tăng trưởng ở lứa tuổi ấu thơ gây ra biến dạng xương (còi xương), còn giảm sự khoáng hóa ở người lớn gây ra chứng nhuyễn xương.

Nguyên nhân (bảng 9-12)

Bất kỳ tình trạng nào làm cho sự khoáng hóa calci hoặc phospho của xương không đủ đều có thể gây ra nhuyễn xương.

Bảng 9-12. Nguyên nhân của nhuyễn xương

- Rối loạn về vitamin
 - Giảm vitamin D
 - Thiếu ánh nắng
 - Khẩu phần ăn không đủ vitamin D
 - Kém hấp thu
 - Hội chứng thận hư
 - Còi xương typ I phụ thuộc vitamin D
 - Suy thận mạn
 - Điều trị các thuốc phenyltoin, carbamazepin hoặc barbituric
- Thiếu calci
- Thiếu phospho
 - Giảm hấp thu của ruột non
 - Chế độ ăn thiếu phospho
 - Kém hấp thu
 - Điều trị bằng các thuốc kháng acid mà các thuốc này có khả năng gắn phospho
- Tăng mất qua thận
 - Còi xương giảm phosphat liên kết.
 - Nhuyễn xương giảm phosphat kết hợp với khối u.
 - Kết hợp với các bệnh khác: paraprotein máu, bệnh dự trữ glycogen, u xơ thần kinh,
 - Hội chứng Franconi, bệnh Wilson.
- Bệnh chất cơ bản xương
 - Giảm phosphatase
 - Tạo sụn bất toàn
 - Nhuyễn xương quanh trục
- Ức chế sự khoáng hóa
 - Dùng nhôm (aluminum)
 - Dùng biphosphonat

A. Thiếu hụt calci

Thiếu hụt calci do không đủ vitamin D vì những nguyên nhân sau: ít phơi nắng, suy dinh dưỡng, kém hấp thu (do thiểu năng tụy, bệnh đường ruột nhạy cảm với gluten v..v). Liều vitamin D tối thiểu là 2,5μg/ngày (100 đv). Liều khuyên dùng ngày là 10μg (400 đv)/ngày.

Ở Mỹ, một người trưởng thành nhận được các chế phẩm vitamin D (ergocalciferol, vitamin D_2) từ nguồn thức ăn bổ sung (sữa và các thực phẩm chế biến sẵn khác).

Vì vậy, hiện nay rất hiếm gặp thiếu vitamin D trầm trọng. Khẩu phần ăn không đủ vitamin D thường gặp ở những vùng kém phát triển của thế giới.

Bệnh nhân có thể có các rối loạn khác về sự tổng hợp vitamin D hoặc kháng vitamin D. Bệnh thận gây thiếu 1-hydroxylation của 25-hydroxy vitamin D.

Nhuyễn xương cũng có thể do sử dụng các thuốc chống động kinh, nhất là phenytoin và phenobarbital (do tác dụng kháng 1,25 hydroxyVitamin D của các thuốc này). Hội chứng kháng vitamin D mang tính gia đình cũng đã được mô tả.

B. Thiếu hụt phosphat

Thiếu hụt phosphat bẩm sinh là nguyên nhân thường gặp nhất, do rối loạn tái hấp thu phosphat của ống thận có tính gia đình liên kết (loại còi xương kháng vitamin D). Giảm phosphat mắc phải là do kém hấp thu phosphat do sự gắn các thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxid, do chế độ ăn phosphat hoặc do nghiện rượu. Giảm phosphat máu còn do có các khối u của mô mềm bài tiết ra chất gây mất phosphat qua đường niệu và làm giảm mất phosphat toàn thể. Khoảng 87% các khối u loại này lành tính; nồng độ 1,25 $(OH)_2D_3$ huyết thanh thấp trong trường hợp giảm phosphat máu do khối u.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của giảm khoáng hóa xương phụ thuộc vào tuổi bắt đầu bị bệnh và mức độ nặng của bệnh. Ở người trưởng thành, nhuyễn xương điển hình lúc đầu không có triệu chứng. Về sau xuất hiện yếu cơ, đau xương và nhạy cảm đau ở xương, gẫy xương do chấn thương nhẹ hoặc tự phát.

Các thử nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm máu: calci, albumin, phospho, phosphatase kiềm, PTH, $25(OH)_2D_3$.

Đo tỷ trọng xương đánh giá được mức độ thiểu sản xương. Chụp X quang xương phát hiện gẫy xương.

Một loạt các trường hợp sinh thiết xương, khẳng định có nhuyễn xương thấy 94% tăng phosphatase kiềm, 47% giảm calci hoặc giảm phospho; 29% giảm $25(OH)D_3$, 18% giả gẫy xương, 18% calci niệu thấp, $1,25(OH)_2D_3$ có thể thấp ngay cả khi $25(OH)D_2$ bình thường.

Sinh thiết xương không cần thiết nhưng nếu không mất khoáng hóa rõ thì cần làm để chẩn đoán xác định nhuyễn xương.

Chẩn đoán phân biệt

Nhuyễn xương cần chẩn đoán phân biệt với loãng xương: trong loãng xương không có sự thay đổi của các xét nghiệm sinh hóa.

Điều trị

Điều trị nhuyễn xương tùy theo nguyên nhân. Nếu thiếu vitamin D do ăn uống thì dùng ergocalciferol 50 000 đv uống 1- 2 lần/ tuần trong 6- 12 tháng, sau đó dùng ít nhất là 400 đv/ngày. Đôi khi cần dùng liều cao hơn và dùng thường xuyên hơn trong hội chứng kém hấp thu. Nhuyễn xương do phenytoin có thể dự phòng bằng vitamin D uống 50000 đv/ 2 tuần. Thiếu phosphat do mất qua thận (còi xương kháng vitamin D) đáp ứng tốt bổ sung phosphat suốt đời và cũng phải thêm vitamin D để cải thiện sự giảm hấp thu calci do thiếu phosphat.

Thiếu calci do ăn uống (<150 mg/ngày được điều trị bằng calci đường uống)

BỆNH PAGET XƯƠNG (viêm xương biến dạng)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thường không có triệu chứng lâm sàng
- Đau xương có thể là triệu chứng đầu tiên
- Gù lưng, xương chầy cong, đầu to, điếc, gẫy xương ở các vị trí khác nhau.
- Calci và phospho huyết thanh bình thường; phosphatase kiềm tăng, hydroxyprolin nước tiểu tăng.
- X quang xương to ra, dày đặc.

Nhận định chung

Bệnh Paget là bệnh xương có thể liên quan đến nhiễm paramyxovirus (loại virus gây sốt ở chó). Trong bệnh này có sự thái quá của hai quá trình hủy xương là tân tạo lại kết hợp với biến dạng xương do sự tân tạo lại không theo cấu trúc khuôn mẫu. Khoảng 3% người trên 50 tuổi có tổn thương đơn độc không có triệu chứng nhưng tỷ lệ bệnh nặng có biểu hiện lâm sàng thì ít

hơn rất nhiều. Bệnh Paget gia đình ít gặp nhưng thường nặng hơn các trường hợp lẻ tẻ. Đây là một thể hiếm, xuất hiện ở người trẻ tuổi.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh Paget thường được phát hiện ở người trên 40 tuổi, thường không có triệu chứng lâm sàng hoặc nếu có thì nhẹ. Bệnh có thể tổn thương một hoặc nhiều xương hay gặp tổn thương ở xương sọ, xương đùi, xương chày, khung chậu và xương cánh tay. Đau xương thường là triệu chứng đầu tiên. Các xương mềm nên dễ bị cong xương chày, gù lưng và hay gẫy dù với chấn thương nhẹ. Nếu tổn thương xương sọ, bệnh nhân kêu đau đầu và phải thay mũ đội với số to hơn. Có thể bị điếc. Tăng tưới máu ở khắp các xương tổn thương gây ra tăng độ nóng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Calci và phospho huyết thanh bình thường nhưng phosphatase kiềm tăng rõ, hydroxyprolin niệu tăng khi bệnh đang tiến triển. Calci niệu có thể tăng nhất là khi bất động trên giường.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Trên X quang, các xương bị tổn thương to ra và đặc hơn bình thường. Nhiều vết nứt gẫy có thể thấy trên các xương dài.

Tổn thương ban đầu có thể là phá hủy xương và xương trong, đặc biệt ở xương sọ có hình ảnh gọi là "loãng xương hạn chế" (osteoporosis circumsripta). Xạ hình xương với chất đồng vị phóng xạ Technetium pyrophosphate xác định, tổn thương xương sớm hơn cả những thay đổi trên X quang thường.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh Paget cần được chẩn đoán phân biệt với các tổn thương xương tiên phát trong bệnh sarcom tạo xương, đa u tủy xương và loạn sản, xương xơ hóa và các tổn thương xương thứ phát trong các bệnh ung thư di căn xương, viêm xương xơ và nang hóa. Tạo sụn bất hoàn là một bệnh hiếm gặp với tổn thương xương đối xứng và có thể biểu hiện giống bệnh Paget, phosphatase kiềm tăng. Nếu calci máu tăng thì có thể có cường cận giáp phối hợp.

Biến chứng

Gẫy xương thường gặp và do các chấn thương dù rất nhẹ. Nếu bất động tại chỗ và sử dụng quá nhiều calci sẽ làm tăng calci máu và gây sỏi thận, xẹp đốt sống có thể dẫn tới chèn ép tủy. Sarcom xương có thể phát triển trên các tổn thương xương lâu ngày. Nếu đau xương tăng rõ rệt, phosphatase kiềm tăng đột ngột và xuất hiện tổn thương xương mới thì cần nghi ngờ đã có thay đổi theo chiều hướng phát triển sarcom. Tăng tưới máu có thể gây suy tim cung lượng cao. Viêm khớp thường phát triển tại chỗ tiếp nối với xương tổn thương.

Xương sọ to ra có thể gây liệt thần kinh sọ não do chèn vào những lỗ ra của dây thần kinh. Thiếu máu thần kinh là do hiện tượng "ăn cắp máu". Vùng thính giác cũng bị ảnh hưởng gây giảm thính lực (tổn thương hỗn hợp cả cảm giác và dẫn truyền), đôi khi có ù tai hoặc chóng mặt.

Điều trị

Bệnh nhận không có triệu chứng lâm sàng thì không cần phải điều trị trừ những người có tổn thương xương sọ to ra, vì điều trị dự phòng cho những người này có thể tránh được không bị điếc và đột quy.

A. Biphosphonat

Là thuốc được lựa chọn điều trị bệnh Paget, phải uống thuốc với 250 ml nước lọc. Một chu kỳ điều trị điển hình kéo dài 3 tháng, theo dõi 3 tháng tiếp theo để đánh giá đáp ứng với điều trị. Bệnh nhân nặng cần được tiếp tục điều trị.

1. Tiludronat: 400 mg/ngày uống 3 tháng có tác dụng làm giảm tổn thương xương. Trong vòng 2 giờ uống thuốc, không được ăn hoặc dùng một số thuốc khác như aspirin, indomethacin, calci, magnesi, và các thuốc kháng acid chứa nhôm. Thuốc không gây tác dụng phụ viêm thực quản nên không phải hạn chế nằm sau khi uống thuốc. Có thể uống thuốc vào mọi thời điểm trong ngày. Hay gặp tác dụng phụ về tiêu hóa, bao gồm đau bụng 13%, nôn 9%.

2. Alendronat: 20- 40 mg/ngày uống 3 tháng. Thuốc phải được dùng vào buổi sáng trước bữa ăn sáng ít nhất nửa giờ đến một giờ. Tác dụng phụ chủ yếu là viêm thực quản nên sau khi uống thuốc thì không được nằm. Chống chỉ định dùng thuốc cho người có tiền sử viêm thực quản, hẹp thực quản, nuốt khó, thoát vị khe thực quản, co thắt tâm vị.

3. Risedronat: 30 mg/ngày uống 3 tháng có tác dụng làm phosphatase kiềm trở về bình thường và hết đau xương ở phần lớn các bệnh nhân. Nhìn chung, thuốc được dung nạp tốt, đôi khi cũng có tác dụng phụ về dạ dày, ruột và đau khớp.

4. Etidronat: 5mg/kg/ngày uống trong 90- 180 ngày. Nếu bệnh nặng, dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 90 ngày ngừng thuốc một thời gian khi dùng đợt khác. Thuốc có thể làm đau xương tăng lên, nhất là xương đùi.

Tác dụng của etidronat kém hơn nhiều so với các biphosphonat khác.

5. Pamidronat: 60- 120 mg đường tĩnh mạch trong 2 giờ- 4 giờ có thể cải thiện các triệu chứng trong vài tháng. Phosphatase kiềm có thể tiếp tục giảm trong 6 tháng sau điều trị (xem phần điều trị tăng calci máu).

B. Calcitonin

Calcitonin được sử dụng từ nhiều năm để điều trị bệnh Paget. Từ khi có các biphosphonat, sử dụng calcitonin đã giảm đi.

1. Calcitonin-salmon đường xịt mũi (Miacalci liều xịt mũi 200 đơn vị, dùng 1 lần/ngày, luân phiên xịt 2 mũi, có tác dụng như chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa lại ít tác dụng phụ. Thuốc có thể gây kích ứng mũi và chảy máu cam.

2. Calcitonin-salmon tổng hợp dùng đường toàn thân (Calcimar 400 đv/2ml/1 ống) dùng liều 50- 100 đv/ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm 3 lần/ tuần, dùng kéo dài hàng tháng tới hàng năm. Hay gặp tác dụng phụ nhẹ như phản ứng quá mẫn tại chỗ tiêm và các tác dụng phụ toàn thân như nóng bừng và nôn.

Tiên lượng

Nhìn chung là tốt trừ trường hợp chuyển thành sarcom (khoảng 1- 3%) thì tiên lượng không tốt. Tiên lượng xấu nếu bệnh xuất hiện sớm từ những năm đầu tiên của cuộc đời. Gẫy xương thường lành tốt. Trong những thể nặng, biến dạng xương rõ, đau xương khó chữa, suy tim xuất hiện. Các biến chứng này sẽ ít hơn nếu được điều trị ngay bằng biphosphonat.

CÁC BỆNH VỎ THƯỢNG THẬN

SINH LÝ VỎ THƯỢNG THẬN

Aldosteron là corticoid khoáng chính được bài tiết bởi vùng cầu, là lớp ngoài cùng của vỏ thượng thận. Aldosteron tác dụng trên ống thận làm tái hấp thu natri và bài tiết kali, do đó có tác dụng bảo vệ trong trường hợp giảm thể tích máu và tăng kali huyết.

Giảm thể tích máu gây kích thích bài tiết aldosteron theo con đường gián tiếp. Giảm thể tích máu kích thích các tế bào cận cầu thận bài tiết renin; renin kích thích chuyển angiotensin I thành angiotensin II ở ngoại vi; angiotensin II kích thích bài tiết aldosteron. Tăng kali máu kích thích trực tiếp bài tiết aldosteron. Các yếu tố bài natri của tâm nhĩ và dopamin ức chế bài tiết aldosteron. Corticoid là glucocorticoid chính được bài tiết bởi lớp bó ở giữa và lớp lưới ở trong của vỏ thượng thận.

Ngược lại tác dụng của insulin, cortisol có khuynh hướng làm tăng đường máu do ức chế bài tiết insulin và tăng tân tạo đường từ gan. Cortisol ức chế tổng hợp protein ở cơ tạo nguồn acid amin cho sự tân tạo đó.

Cortisol được bài tiết theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào lúc thức dậy và thấp nhất vào lúc đi ngủ. Bình thường, cortisol được bài tiết tăng trong suốt thời gian hoạt động thể lực làm tăng glucose và acid béo cần thiết để tạo ra năng lượng. Bài tiết cortisol tăng lên khi bị chấn thương cấp tính, nhiễm trùng, các stress. Cortisol tăng trong các trường hợp này mang tính chất bảo vệ, giúp cơ thể phòng tránh các phản ứng quá mức nguy hiểm. Cortisol ức chế sản xuất hoặc ức chế hoạt động của nhiều chất trung gian viêm và miễn dịch như là Interleukin - 6 (IL-6), các lymphokin, các progstaglandin và histamin.

Cortisol cần cho sản xuất angiotensin II, do đó giúp duy trì trương lực thành mạch.

Các glucocorticoid làm tăng hệ số thanh thải nước tự do của thận, làm giảm calci huyết thanh do ức chế hấp thu calci ở ruột, ở ống thận và do khuyếch tán calci vào trong tế bào.

Các **androgen** được sản xuất ở vỏ thượng thận, nhiều nhất ở lớp bó trong. Phần vỏ thượng thận này ở thai nhi teo đi sau khi sinh, nhưng thượng

thận vẫn tiếp tục sản xuất một số lượng lớn các dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) và dehydroepiandrosteron (DHEA). Đây là những chất có hoạt tính androgen tối thiểu và không có ý nghĩa ở người trưởng thành nhưng nó vẫn là các steroid của thượng thận được bài tiết nhiều nhất. Bài tiết DHES giảm dần theo tuổi. Sự bài tiết giữa các cá thể là khác nhau, vẫn còn chưa biết tại sao có một mối liên quan dương tính giữa nồng độ DHEAS và tuổi thọ.

Testosteron và androstenedion là những androgen chủ yếu có chức năng được bài tiết bởi thượng thận. Sự bài tiết các hormon này trước cả sự bài tiết androgen do tuyến sinh dục, kích thích sự phát triển của hệ thống lông giới tính ở tuổi dậy thì.

SUY VỎ THƯỢNG THẬN

1. SUY VỎ THƯỢNG THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Mệt mỏi, đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy, sốt, rối loạn ý thức.
- HA thấp, mất nước; sạm da tăng lên.
- Kali máu cao, natri máu thấp, urê máu cao.
- Cosyntropin ($ATCH_{1-24}$) không kích thích làm tăng cortisol máu đạt tới mức bình thường được.

Nhận định chung

Suy thượng thận cấp xảy ra do thiếu cortisol là một tình trạng cấp cứu.

Đợt cấp có thể xảy ra trong quá trình điều trị suy thượng thận mạn tính không đầy đủ hoặc là biểu hiện suy thượng thận.

Đợt cấp hay gặp do suy thượng thận tiên phát (bệnh Addison) nhiều hơn là do suy thượng thận thứ phát do tổn thương từ tuyến yên.

Đợt cấp có thể xảy ra trong những tình huống sau:

1. Sau stress như chấn thương, phẫu thuật, nhiễm trùng hoặc ăn kiêng kéo dài ở những bệnh nhân có suy thượng thận tiềm tàng.
2. Bệnh nhân suy vỏ thượng thận mạn tính ngừng đột ngột hormon vỏ thượng thận hoặc bệnh nhân suy vỏ thượng thận nhất thời do ngừng glucocorticoid ngoại sinh.

3. Sau phẫu thuật cắt thượng thận hai bên hoặc sau phẫu thuật cắt bỏ khối u thượng thận có chức năng vì khối u này đã ức chế tuyến thượng thận còn lại.

4. Phá hủy tuyến yên đột ngột (hoại tử tuyến yên) hoặc dùng hormon giáp cho những bệnh nhân có giảm chức năng thượng thận.

5. Sau tổn thương cả hai tuyến thượng thận do chấn thương, chảy máu, liệu pháp chống đông, huyết khối thượng thận, nhiễm trùng hoặc hiếm hơn là ung thư di căn.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đau đầu, mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau bụng, ỉa chảy, lơ mơ và có thể hôn mê, sốt tới 40^{0}C hoặc hơn, HA thấp. Có thể kèm theo các dấu hiệu khác như xanh tím, mất nước, da sạm, lông nách thưa thớt (nếu kèm cả suy sinh dục). Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có thể gây suy thượng thận do nhồi máu thượng thận (hội chứng Waterhouse- Friderichsen) kèm theo có ban xuất huyết ngoài da.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu ưa acid có thể tăng, giảm natri, máu giảm; tăng kali máu, giảm đường máu. Có thể tăng calci máu. Nếu suy thượng thận cấp được khởi phát bởi nhiễm trùng thì cấy máu, cấy đờm hoặc cấy nước tiểu có thể dương tính.

Chẩn đoán dựa vào thử nghiệm kích thích bằng cosyntropin; đây là một test đơn giản, được tiến hành như sau: Bước 1: dùng $ACTH_{1-24}$ tổng hợp (cosyntropin) 0,25 mg đường toàn thân, Bước 2: lấy máu định lượng cortisol 30 phút và 60 phút sau khi dùng cosyntropin. Bình thường, cortisol máu tăng lên, ít nhất phải đạt tới 20 µg/dl. Đối với những bệnh nhân đang điều trị glucocorticoid, phải ngừng hydrocortison ít nhất 8 giờ trước khi làm thử nghiệm. Những glucocorticoid khác (như prednisolon) không ảnh hưởng tới xét nghiệm đặc hiệu đối với cortisol.

ACTH huyết tương tăng rõ rệt nếu bệnh nhân có tổn thương thượng thận tiên phát (thường là ACTH > 200 pg/ml).

Chẩn đoán phân biệt

Suy thượng thận cấp phải được phân biệt với các nguyên nhân khác gây sốc như nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết bệnh tim. Tăng kali máu cũng có

thể gặp trong chảy máu dạ dày ruột, giập nát cơ, liệt tăng kali và sử dụng một số thuốc (thuốc ức chế men chuyển, spironolacton). Hạ natri máu gặp trong nhiều bệnh khác như là suy giáp, dùng lợi tiểu; suy tim, xơ gan, nôn, ỉa chảy, đại phẫu, các bệnh nặng. Cần phải phân biệt với bệnh cấp tính ở ổ bụng bằng. Bạch cầu đa nhân trung tính tăng, còn bạch cầu ưa acid và lympho bào tăng trong suy thượng thận.

Điều trị

A. Giai đoạn cấp tính

Nếu nghi ngờ suy thượng thận cấp thì lấy máu định lượng cortisol và điều trị ngay bằng hydrocortison 100- 300 mg đường tĩnh mạch và truyền muối đẳng trương không cần chờ kết quả. Sau đó dùng hydrocorson phosphat hoặc muối hydrocortison succinat 100 mg đường tĩnh mạch rồi tiếp tục truyền hydrocortison 50- 100 mg/ mỗi giờ kéo dài suốt ngày đầu tiên. Ngày thứ 2 liều hydrocortison là 50- 100 mg/mỗi 8 giờ. Những ngày tiếp theo chỉnh liều tùy theo bệnh cảnh lâm sàng.

Vì nhiễm khuẩn thường làm khởi phát đợt cấp của suy thượng thận nên dùng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm trong lúc chờ kết quả lần cấy đầu tiên. Hạ đường máu cần được điều trị một cách tích cực trong khi điện giải đồ, urê và creatinin máu phải được theo dõi.

B. Giai đoạn hồi phục

Khi bệnh nhân ăn được bằng đường miệng, dùng hydrocortison uống 10- 20 mg/ 6 giờ và giảm liều dùng để duy trì ở mức phù hợp. Nhiều bệnh nhân sau này cần liều hydrocortison 2 lần/ngày (sáng 10- 20 mg, chiều 5- 10 mg), dùng corticoid khoáng là không cần thiết khi đang sử dụng một lượng lớn hydrocortison, nhưng khi giảm liều hydrocortison thì cần thêm fludrocortison acetat 0,05- 0,2 mg/ngày. Một số bệnh nhân cần dùng fludrocortison hoặc bị phù ở liều trên 0,05 mg chỉ 1- 2 lần/ tuần. Bệnh nhân đã có một đợt cấp suy thượng thận thì cần phải thăm dò đánh giá mức độ suy thượng thận lâu dài và tìm nguyên nhân nếu có thể.

Tiên lượng

Điều trị nhanh chóng thường cứu được bệnh nhân. Dù sao thì suy thượng thận cấp cũng thường không được chẩn đoán và điều trị vì các triệu chứng

của bệnh giống với nhiều bệnh thông thường khác. Khi không được điều trị, bệnh tiến triển đến tình trạng sốc không đáp ứng với dịch truyền và thuốc vận mạch, gây tử vong.

2. SUY VỎ THƯỢNG THẬN MẠN TÍNH (BỆNH ADDISON)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Yếu, dễ mệt mỏi, chán ăn, sút cân; buồn nôn và nôn, ỉa chảy; đau bụng, đau cơ và khớp, mất kinh.
- Lông nách thưa thớt; da sạm nhất là ở các nếp gấp, các điểm tì đè và núm vú.
- HA thấp, tim nhỏ.
- Natri máu có thể thấp, kali máu tăng, calci và urê máu tăng, bạch cầu trung tính giảm, thiếu máu nhẹ, tăng bạch cầu ưa acid và tăng lympho bào.
- Cortisol huyết tương thấp hoặc không tăng lên sau khi kích thích bằng corticotropin.
- ACTH huyết tương tăng.

Nhận định chung

Bệnh Addison là một bệnh ít phổ biến, do sự phá hủy hoặc rối loạn chức năng của vỏ thượng thận. Bệnh được đặc trưng bởi sự thiếu hụt mạn tính cortisol, aldosteron và androgen thượng thận, gây sạm da kín đáo hoặc rõ rệt. Mất nước, mất natri và tăng kali có thể xảy ra trong suy thượng thận tiên phát. Trái lại trong suy thượng thận thứ phát do suy tuyến yên (teo, hoại tử, khối u), sự sản xuất corticoid khoáng (được kiểm soát bởi hệ renin-angiotensin) vẫn được duy trì nên không có tăng kali máu. Hơn nữa nếu ACTH không tăng thì không có sạm da.

Phá hủy tuyến thượng thận do tự miễn là nguyên nhân hay gặp nhất của bệnh Addison tại Mỹ (khoảng 80% các trường hợp). Bệnh có thể đơn độc hoặc nằm trong hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn (PGA). PGA typ I được biết là một hội chứng gồm có bệnh lý đa tuyến nội tiết tự miễn- nhiễm nấm-loạn sản biểu bì (APCED). Nguyên nhân do khiếm khuyết miễn dịch trung gian tế bào T và di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh thường xuất

hiện sớm ở tuổi ấu thơ với các dấu hiệu nhiễm nấm da và niêm mạc rồi sau đó suy giáp và loạn sản của răng và móng, vào khoảng 15 tuổi thì có biểu hiện của Addison. Hội chứng này thường chỉ biểu hiện một phần hoặc biểu hiện muộn. Ở người trưởng thành, bệnh Addison có thể kết hợp với các bệnh khác như suy sinh dục, suy giáp, thiếu máu ác tính, rụng tóc từng vùng, bạch biến, viêm gan, kém hấp thu và hội chứng Sjögren.

PGA typ 2 thường gặp ở người trưởng thành, liên quan đến nhóm HLA, biểu hiện suy thượng thận tự miễn thường kết hợp với bệnh tuyến giáp tự miễn (suy giáp, đôi khi cường giáp), bạch biến, đái tháo đường typ I, rụng tóc từng vùng, viêm ruột loét miệng. Bệnh Addison tự miễn cũng có thể kết hợp với suy buồng trứng tiên phát (gặp 40% ở phụ nữ dưới 50 tuổi), với suy tinh hoàn (5%) và thiếu máu ác tính 4%. Sự phối hợp giữa bệnh Addison và suy giáp gọi là hội chứng Schmidt.

Trước đây, lao, thượng thận từng là nguyên nhân chính của bệnh Addison. Ngày nay, lao là nguyên nhân tương đối hiếm gặp ở Mỹ, nhưng nó cũng vẫn là nguyên nhân phổ biến ở các nước mà bệnh lao đang lưu hành nhiều.

Xuất huyết cả hai tuyến thượng thận có thể thấy ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông, trong thời gian phẫu thuật tim mở hoặc trong thời gian bị các chấn thương nặng khác xuất huyết thượng thận cũng có thể xảy ra khoảng 1 tuần sau phẫu thuật, biểu hiện bằng đau, sốt và sốc. Một số trường hợp kết hợp với hội chứng có kháng thể kháng phospholipid.

Loạn sản chất trắng thượng thận là một bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, gây tích tụ các acid chuỗi rất dài tại tuyến thượng thận, tinh hoàn, não và tủy sống. Bệnh này gặp ở 1/3 các trường hợp bị Addison ở nam giới, 9% thiếu aldosteron, suy sinh dục là phổ biến. Tổn thương thần kinh có thể nặng hoặc nhẹ (đặc biệt là thể dị hợp tử nữ), triệu chứng giống bệnh xơ cứng rải rác và có thể xuất hiện hàng năm sau khi khởi đầu suy thượng thận.

Các nguyên nhân hiếm gặp khác như là ung thư di căn, nhiễm nấm coccidioides, nhiễm nấm histoplasma, nhiễm cytomegalovirus (thường gặp hơn ở bệnh nhân AIDS), gồm giang mai, xơ cứng bì, nhiễm amyloid và nhiễm sắc tố sắt mô.

Ở người trưởng thành thiếu hụt cortisol di truyền do tuyến thượng thận không nhạy cảm với ACTH, có thể tiến triển gây co thắt tâm vị, không có nước mắt và tổn thương thần kinh (hội chứng Allgrove). Thiếu cortisol thường

có từ tuổi ấu thơ nhưng cũng có thể không xuất hiện cho tới tận 30 tuổi. Người lớn bị thiểu sản thượng thận bẩm sinh có thể suy sinh dục do suy sinh dục giảm hormon hướng sinh dục, bệnh cơ và nghe tần suất cao bị kém.

Bệnh nhân bị thiếu hụt do di truyền các enzym thượng thận cần cho sự tổng hợp cortisol, sẽ tiến triển thành "phì đại thượng thận bẩm sinh" do kích thích ACTH. Enzym phổ biến nhất bị thiếu là P 450c21 (21 hydroxylase). Ở bệnh nhân bị thiếu enzym P450c21 trầm trọng, có biểu hiện thiếu cả mineralo corticoid (gây mất muối) và cortisol, đồng thời thừa androgen. Phụ nữ bị thiếu ít enzym này thì có đủ cortisol nhưng tiến triển dẫn đến chứng rậm lông ở tuổi thiếu niên và thanh niên. Những người này được gọi là phì đại thượng thận bẩm sinh " khởi phát muộn" (xem phần chứng rậm lông).

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng bao gồm yếu, mệt mỏi, gầy sút, đau cơ, đau khớp, sốt, chán ăn, nôn và buồn nôn, lo âu, dễ bị kích thích. Một số các triệu chứng là do tăng nồng độ IL- 6 huyết thanh. Sạm da toàn thân, cả vùng kín và vùng hở, nhiều tàn nhang. Sạm da đặc biệt nổi trội ở các khớp đốt ngón tay, khuỷu tay, đầu gối, vùng gáy, nếp gấp lòng bàn tay, vùng quanh móng. Núm vú và quầng vú cũng sạm lại. Da ở vùng cọ sát, tì đè như là ở nơi đeo thắt lưng, nơi mang áo nịt ngực và mông cũng sạm. Các sẹo mới càng bị sạm hơn. Khoảng 10% các bệnh nhân kèm thêm bị bạch biến. Bệnh nhân dễ xúc động. Nếu xảy ra hạ đường huyết thì bệnh nhân càng yếu hơn và rối loạn tâm thần nặng hơn, hiếm khi dẫn tới hôn mê. Có thể thấy biểu hiện của các bệnh tự miễn khác kèm theo. Bệnh nhân có khuynh hướng hạ huyết áp tư thế, 90% các trường hợp có huyết áp tâm thu < 110 mmHg, hiếm người có HA > 130 mmHg. Các triệu chứng khác có thể gồm tim nhỏ, tăng sản mô lympho, lông nách, lông mu ít (nhất là ở nữ).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bạch cầu trung tính giảm vừa phải, tăng lympho bào và số lượng bạch cầu ưa acid vượt quá 300/ ml máu. Trong số các bệnh nhân Addison mạn tính, người ta giảm natri máu chiếm 90%, trong khi kali máu tăng (65%). Bệnh nhân bị ỉa chảy thì kali máu không tăng. Đường máu lúc đói thấp. Calci máu có thể tăng. Nam giới còn trẻ bị bệnh Addison vô căn cần tìm xem có rối loạn chất trắng thượng thận không. Bằng xét nghiệm đo nồng độ acid

béo chuỗi rất dài trong huyết tương. Nếu bệnh nhân bị bệnh rối loạn chất trắng thượng thận thì nồng độ chất này sẽ tăng.

Cortísol huyết tương thấp (< 5mg/dl) vào lúc 8 giờ sáng có giá trị chẩn đoán, nhất là có tăng đồng thời ACTH huyết thanh (thường > 200 pg/ml).

Thử nghiệm kích thích bằng cosyntropin được tiến hành như đã nêu ở phần trên. Kháng thể kháng thượng thận được thấy trong huyết thanh vào khoảng 50% các trường hợp bệnh Addison tự miễn. Kháng thể kháng tuyến giáp là 45% và kháng thể kháng các mô khác cũng có thể gặp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi bệnh Addison không thấy nguyên nhân rõ rệt là bệnh tự miễn thì cần chụp phim X quang ngực để tìm tổn thương lao, nhiễm nấm hoặc ung thư. Chụp cắt lớp ổ bụng sẽ thấy tuyến thượng thận nhỏ và không bị calci hóa trong bệnh Addison tự miễn dịch. Tuyến thượng thận to ra khoảng 85% các trường hợp do di căn hoặc do bệnh u hạt. Calci hóa thượng thận gặp khoảng 50% các trường hợp bệnh Addison do lao nhưng calci hóa thượng thận cũng gặp do chảy máu, nhiễm nấm, u tủy thượng thận và u sắc tố.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh Addison cần được chú ý ở bất kỳ bệnh nhân nào có hạ HA hoặc tăng kali máu. Bệnh nhân gầy sút, mệt mỏi và chán ăn không rõ nguyên nhân có thể nhầm với ung thư tiềm ẩn đâu đó. Nôn, buồn nôn, ỉa chảy và đau bụng có thể chẩn đoán nhầm là bệnh dạ dày ruột. Sạm da có thể nhầm là do yếu tố dân tộc và chủng tộc. Sút cân có thể giống bệnh cảnh chán ăn tâm thần. Biểu hiện thần kinh của hội chứng Allgrove và bệnh rối loạn chất trắng thượng thận (nhất là ở nữ giới) thường làm nhầm lẫn với bệnh xơ cứng rải rác. Nhiễm sắc tố sắt gây sạm da cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với bệnh Addison. Nhưng lưu ý nhiễm sắc tố sắt cũng có thể là một nguyên nhân của bệnh Addison của đái tháo đường và suy giáp. Feritin huyết thanh tăng trong hầu hết các trường hợp nhiễm sắc tố sắt và là xét nghiệm có ích cho chẩn đoán. Khoảng 17% các bệnh nhân AIDS có triệu chứng giống cortisol.

Biến chứng

Bất cứ biến chứng nào của bệnh chính (ví dụ bệnh lao) đều có thể xảy ra và bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng gian phát, chính các nhiễm trùng này sẽ

khởi phát đợt suy thượng thận cấp. Ngoài ra, thường gặp các bệnh tự miễn khác kèm theo (xem phần trên).

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Điều trị thay thế gồm phối hợp cả glucocorticoid và mineralocorticoid. Trong những trường hợp nhẹ có thể dùng hydrocortison đơn thuần là đủ.

1. **Hydrocortison** là thuốc được lựa chọn, hầu hết các bệnh nhân Addison dùng đường uống với liều duy trì 15- 25 mg/ngày chia làm 2 lần: 2/3 liều uống vào buổi sáng và 1/3 liều uống vào lúc chiều tối. Một số bệnh nhân đáp ứng tốt hơn với prednison với liều 3 mg sáng và 2 mg chiều tối. Nhiều bệnh nhân phải thêm fludrocortison hoặc ăn thêm muối vì tác dụng giữ muối của hydrocortison không đủ.

2. **Fludrocortison acetat** có tác dụng giữ muối mạnh. Liều uống 0,05 mg- 0,3 mg/ngày. Nếu bệnh nhân có hạ HA tư thế, tăng kali máu hoặc gầy sút thì tăng liều lên. Ngược lại nếu bệnh nhân phù hạ kali máu hoặc tăng HA thì hạ liều.

B. Biện pháp chung

Điều trị ngay và tích cực tất cả các nhiễm trùng, đồng thời tăng liều hydrocortison cho phù hợp.

Liều glucocorticoid cũng được tăng trong các trường hợp chấn thương, phẫu thuật, stress liều hydrocortison tối đa dùng trong các trường hợp stress nặng là 50 mg/ 6 giờ một lần đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều thấp hơn dùng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa cho các trường hợp stress nhẹ hơn. Liều này sẽ được giảm dần tới liều bình thường khi stress đã lắng xuống. Bệnh nhân được khuyên mang 1 tấm thẻ báo động trong trường hợp cấp cứu. Tấm thẻ đề "tôi là người suy thượng thận, hãy dùng hydrocortison cho tôi". Bệnh nhân bị rối loạn chất trắng thượng thận được điều trị bằng chế độ ăn và ghép tủy xương.

Tiên lượng

Bệnh nhân Addison được điều trị hormon thay thế thích hợp thì tuổi thọ kéo dài một cách rõ rệt. Bệnh lao đang hoạt động đáp ứng với điều trị đặc hiệu. Ngừng điều trị hoặc tăng liều hormon khi bị nhiễm trùng, chấn thương,

phẫu thuật hoặc các loại stress khác, đều có thể dẫn đến cơn suy thượng thận cấp. Trong trường hợp này, nếu không sử dụng corticoid ngoài đường tiêu hóa với liều lớn sẽ nguy hiểm đến tính mạng. Dù sao nếu được điều trị thích hợp thì hầu hết các bệnh nhân đều có thể có cuộc sống tích cực.

HỘI CHỨNG CUSHING (Tăng tiết hormon vỏ thượng thận)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Béo trung tâm, teo cơ dần, da mỏng và dễ bị bầm tím, thay đổi tâm thần, rậm lông, rạn da mầu tím đỏ.
- Loãng xương, tăng HA, vết thương lâu lành sẹo.
- Tăng đường máu, có đường niệu, tăng bạch cầu, giảm lympho bào, hạ kali máu.
- Tăng cortisol huyết thanh, tăng cortisol tự do trong nước tiểu và không kìm hãm bình thường được bằng dexamethason.

Nhận định chung

Thuật ngữ hội chứng Cushing nói đến các triệu chứng do quá nhiều corticosteroid. Nguyên nhân phổ biến nhất là do sử dụng glucocorticoid quá liều sinh lý, hiếm hơn là do vỏ tuyến thượng thận tự động sản xuất quá nhiều corticosteroid. Ở người lớn hội chứng Cushing có thể do một số nguyên nhân sau:

1. Khoảng 70% là do bệnh Cushing, nghĩa là các triệu chứng tăng tiết hormon vỏ thượng thận là do tuyến yên tăng bài tiết ACTH. Nguyên nhân thường là adenoma lành tính của tuyến yên. Các adenoma điển hình thường rất nhỏ (< 5mm), nữ nhiều hơn nam ít nhất là 5 lần.

2. Khoảng 15% là do các ung thư ngoài tuyến yên (như là ung thư tế bào nhỏ phế quản) sản xuất nhiều ACTH lạc chỗ. Hạ kali máu và sạm da hay gặp do nguyên nhân này.

3. Khoảng 15% không liên quan đến ACTH mà do khối u thượng thận (adenoma hoặc carcinoma) hoặc hiếm hơn là do quá sản dạng nút thượng thận hai bên. Các adenoma thượng thận nhìn chung là nhỏ và sản xuất chủ yếu cortisol, trái lại những ung thư thượng thận thường khi phát hiện ra thì

kích thước lớn và sản xuất ra cả androgen với số lượng nhiều gây ra chứng rậm lông và nam hóa.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có hội chứng Cushing thường béo trung tâm với mặt tròn như mặt trăng, gáy có bướu mỡ "bướu trâu", hố trên đòn đầy, trong khi chi teo; ít kinh hoặc vô kinh (ở nam thì liệt dương); mệt mỏi, đau lưng, đau đầu; tăng huyết áp; trứng cá nhiều và hay bị nhiễm trùng ngoài da. Bệnh nhân có thể khát nước, tiểu nhiều (có đường niệu hoặc không), sỏi thận, tăng nhãn áp, rạn da mầu tím đỏ (nhất là ở quanh đùi, ngực và bụng), da dễ bị bầm tím, vết thương lâu lành. Biểu hiện tâm thần thay đổi từ tăng hưng phấn đến rối loạn tâm thần thực sự. Bệnh nhân dễ bị các bệnh nhiễm trùng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có sự giảm dung nạp glucose như là kết quả của sự kháng insulin. Đa niệu xuất hiện như là kết quả của sự tăng độ thanh thải nước tự do. Đái tháo đường với đường niệu xuất hiện làm bệnh trở nên xấu hơn. Bệnh nhân bị hội chứng Cushing thường có tăng bạch cầu hạt tương đối và giảm lympho bào. Có thể có hạ kali máu (nhưng không kèm tăng natri máu), nhất là các trường hợp do bài tiết ACTH lạc chỗ.

Các nghiệm pháp chẩn đoán tăng tiết hormon vỏ thượng thận

Nghiệm pháp dễ thực hiện nhất là dùng 1 mg dexamethason vào lúc 11 giờ đêm và định lượng cortisol huyết thanh vào lúc 8 giờ sáng ngày hôm sau; nếu nồng độ cortisol dưới 5μg/dl thì loại trừ hội chứng Cushing với độ chắc chắn 98%. Các bệnh nhân khác cần thăm dò sâu hơn nữa bao gồm: costisol niệu 24 giờ (xét nghiệm cùng với creatinin niệu/ 24 giờ, nếu cortisol tự do trong nước tiểu cao bất thường (hoặc tỷ lệ cortisol tự do/ creatinin > 95μg cortisol/g creatinin) thì khẳng định là tăng tiết hormon vỏ thượng thận.

Các trường hợp hội chứng Cushing điển hình, không cần thiết làm các thăm dò sâu hơn nữa để khẳng định tăng tiết hormon vỏ thượng thận. Một số các trường hợp chưa rõ ràng, các nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason được thực hiện: bằng cho uống 0,5 mg dexamethason / 6 giờ/ một lần trong

vòng 48 giờ. Lấy nước tiểu 24 giờ ở ngày thứ hai. Nếu nồng cortisol tự do nước tiểu > 20μg/ 24 giờ hoặc 17- hydroxycorticosteroid niệu > 4,5 mg/24 giờ giúp khẳng định chẩn đoán tăng tiết hormon vỏ thượng thận.

Nồng độ cortisol huyết thanh vào lúc nửa đêm > 7,5 μg/dl chứng tỏ bệnh nhân có hội chứng Cushing và phân biệt với các trường hợp khác cũng có cortisol tự do trong nước tiểu tăng (như là hội chứng giả Cushing xem dưới). Điều kiện của nghiệm pháp này là bệnh nhân phải sống ở cùng một vùng ít nhất là 3 ngày trước đó, bệnh nhân không ăn gì ít nhất 3 giờ trước khi xét nghiệm và phải đặt đường tĩnh mạch trước khi lấy máu.

Các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân tăng tiết hormon vỏ thượng thận

Để xác định chứng tăng tiết hormon vỏ thượng thận cần xét nghiệm nồng độ ACTH huyết thanh. Máu phải được lấy đủ, và tiến hành xét nghiệm nhanh chóng ở phòng thí nghiệm tin cậy có độ nhạy cao. Nồng độ ACTH thấp dưới chỉ số bình thường (bình thường khoảng 20 pg/ml) chứng tỏ nguyên nhân có lẽ do u thượng thận, trái lại ACTH tăng thì nguyên nhân là do tuyến yên hoặc các khối u ngoài tuyến yên (tiết ACTH lạc chỗ).

Chẩn đoán định vị

Trong hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH, chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến yên có thể thấy adenoma tuyến yên vào khoảng 50% các trường hợp. Khi hình ảnh MRI tuyến yên bình thường hoặc thấy hình ảnh tuyến yên bờ không đều, mà hình ảnh này có thể là ngẫu nhiên, thì lấy máu chọn lọc xoang tĩnh mạch đá để định lượng ACTH (với sự kích thích của CRH), đây là tĩnh mạch vùng tuyến yên có khả năng khẳng định ACTH nguồn gốc tuyến yên, phân biệt với trường hợp khối u nào đó ngoài tuyến yên tiết ACTH lạc chỗ.

Định vị nguồn gốc lạc chỗ của ACTH được thực hiện bằng CT tăng tiết hormon vỏ thượng thận scan ngực và bụng với sự chú ý đặc biệt tới phổi (do carcinoid tế bào nhỏ hoặc dạng carcinom), tuyến ức, tụy và thượng thận. Các khối ở ngực thường là do nhiễm trùng cơ hội, vì vậy cần làm sinh thiết để khẳng định chẩn đoán trước khi phẫu thuật cắt bỏ. Trong hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, chụp cắt lớp vi tính tuyến thượng thận có thể định vị khối u trong hầu hết các trường hợp.

Chẩn đoán phân biệt

Người nghiện rượu có thể tăng cortisol và nhiều biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing. Bệnh nhân trầm cảm cũng có tăng cortisol, khó phân biệt với hội chứng Cushing về mặt sinh hóa, nhưng lại không có triệu chứng lâm sàng gì của hội chứng Cushing. Cũng cần chẩn đoán phân biệt hội chứng Cushing với chán ăn tâm thần (và ngược lại), vì ở người chán ăn tâm thần có teo cơ dần và nồng độ cortisol tự do nước tiểu rất cao. Bệnh nhân béo phì thường có đáp ứng bất thường với test ức chế bằng dexamethason nhưng cortisol tự do nước tiểu lại bình thường và nhịp ngày đêm của cortisol máu cũng bình thường. Bệnh nhân bị chứng kháng cortisol mang tính gia đình thì có cường androgen, tăng HA, tăng cortisol, không có hội chứng Cushing thật sự. Một số thuốc như là phenytoin, phenobarbital và primidon làm tăng chuyển hóa của dexamethason, gây kết quả dương tính giả của test kìm hãm dexamethasone. Estrogen tăng trong khi mang thai hoặc sử dụng thuốc tránh thai đường uống hoặc các trường hợp điều trị thay thế estrogen cũng có thể ảnh hưởng làm mất tác dụng kìm hãm của dexamethason. Ở người có thai, cortisol tự do trong nước tiểu tăng trong khi 17 - hydroxycorticosteroid niệu vẫn bình thường và nhịp ngày đêm của cortisol huyết thanh bình thường.

Biến chứng

Hội chứng Cushing nếu không được điều trị bệnh sẽ nặng và thậm chí tử vong. Bệnh nhân có thể bị bất kỳ biến chứng nào của tăng HA hoặc đái tháo đường. Nguy cơ nhiễm trùng tăng lên. Gẫy xẹp đốt sống và hoại tử vô khuẩn đầu xương đùi có thể dẫn đến tàn tật. Sỏi thận và loạn thần có thể xảy ra. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ hai bên thượng thận để điều trị bệnh Cushing thì adenom tuyến yên có thể to lên dần dần gây phá hủy tại chỗ (làm thị trường thu hẹp) và gây sạm da. Biến chứng này được gọi là hội chứng Nelson.

Điều trị bệnh Cushing được điều trị tốt nhất bằng phẫu thuật chọn lọc cắt bỏ adenom tuyến yên đi qua xương bướm, sau phẫu thuật, phần còn lại của tuyến yên thường trở lại chức năng bình thường, dù sao thì chức năng hướng vỏ thượng thận đã bị ngừng lại và phải sau từ 6 đến 36 tháng mới trở lại chức năng bình thường. Điều trị thay thế bằng hydrocortison là cần thiết trong khoảng thời gian đó. Những bệnh nhân không đỡ sau phẫu thuật cắt tuyến yên thì nên mổ nội soi cắt bỏ hai bên thượng thận. Bệnh nhân cũng có thể được điều trị tia xạ tuyến yên nhưng chỉ khoảng 23% các trường hợp

khỏi, còn về sự thuyên giảm thì phải tới 6 tháng sau. Những bệnh nhân không phẫu thuật có thể dùng thử ketoconazol với liều khoảng 200 mg mỗi 6 giờ, men gan phải được theo dõi để tăng dần liều.

Các ung thư thượng thận bài tiết cortisol được mổ nội soi cắt bỏ. Tuyến thượng thận bên đối diện đã bị ức chế nên sau khi mổ cần điều trị thay thế bằng hydrocortisọn cho tới khi chức năng của tuyến được khôi phục lại. Các ung thư thượng thận di căn có thể được điều trị bằng mitotan, ketoconazol hoặc metyrapon, có thể giúp ngăn chặn tăng cortisol trong trường hợp ung thư thượng thận không mổ.

Các khối u bài tiết ACTH lạc chỗ nên được phẫu thuật cắt bỏ. Nếu không thể mổ được thì điều trị nội khoa bằng ketoconazol hoặc metyrapon (hoặc cả hai) ít nhất cũng có thể ngăn chặn được sự tăng cortisol. Dù sao thì metyrapon có thể làm chứng rậm lông ở nữ tăng lên. Dẫn xuất somatostatin dùng ngoài đường tiêu hóa vài lần trong ngày ngăn chặn sự bài tiết ACTH ở 1/3 các trường hợp này.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt nhất khỏi bệnh hoàn toàn là những bệnh nhân có adenom lành tính thượng thận đã được phẫu thuật cắt bỏ, đồng thời đã qua khỏi tình trạng suy thượng thận cấp sau mổ cắt thượng thận. Bệnh nhân bị bệnh Cushing có thể khỏi được nhờ phẫu thuật đi qua đường xương bướm nhưng tỷ lệ thất bại khoảng 10- 20%. Các bệnh nhân thuyên giảm bệnh hoàn toàn sau phẫu thuật qua đường xương bướm có khả năng bị tái phát khoảng 15- 20% sau 10 năm. Thậm chí có bệnh nhân đã phẫu thuật cắt thượng thận hai bên vẫn bị cortisol trở lại do phần còn sót lại của tuyến thượng thận phát triển dưới sự kích thích của nồng độ cao ACTH sau phẫu thuật cắt thượng thận. Tiên lượng những trường hợp khối u sản xuất ACTH lạc chỗ phụ thuộc vào sự xâm lấn và tình trạng di căn của loại u đặc thù.

RẬM LÔNG VÀ NAM HÓA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn kinh nguyệt, rậm lông, trứng cá.
- Nam hóa có thể xuất hiện: vạm vỡ lên, bắt đầu hói, giọng nói trầm, âm vật to ra.

- Đôi khi sờ thấy được khối u ở vùng khung chậu.
- Tăng 17 ketosteroid niệu kết hợp nồng độ huyết thanh của DHEAS và androstenedion tăng trong các trường hợp bệnh lý thượng thận, còn do các nguyên nhân khác thì nồng độ các chất trên thay đổi.
- Testosteron huyết thanh thường tăng.

Nhận định chung

Các androgen chính bao gồm testosteron, androstenedion và dehydroepiandro- steron sulfat (DHEAS). Ở nữ, testosteron lưu hành có nguồn gốc từ buồng trứng bài tiết ra trực tiếp (60%) và từ sự chuyển đổi ngoại vi của androstenedion tạo thành (40%). Androstenedion được bài tiết từ thượng thận và buồng trứng với số lượng tương tự nhau. DHEAS được bài tiết chỉ riêng của thượng thận.

Testosteron là androgen mạnh nhất nhưng 98% lưu hành dưới dạng kết hợp: khoảng 65% kết hợp chặt chẽ với globulin liên kết hormon giới tính (sex hormone- binding globulin-SHBG), trong khi 33% liên kết yếu với albu-min. Chỉ có lượng testosteron tự do và testrosteron liên kết yếu mới có thể đi vào tế bào đích và có tác dụng androgenic. Do đó người ta đã phát minh ra các xét nghiệm để định lượng testosteron từng phần: dạng "toàn phần", "tự do" hoặc "tự do và liên kết yếu".

Testosteron, được chuyển đổi ở da thành dihydrotestosteron, chính chất này kích thích các nang lông. Dihydrotestosteron chuyển hóa thành androstanediol glucuronid là chất có thể định lượng được. Androstanediol glucuronid tăng trong hầu hết các trường hợp rậm lông.

Căn nguyên

Chứng rậm lông có thể do các nguyên nhân dưới đây:

1. Vô căn hoặc mang yếu tố gia đình. Nhiều bệnh nhân rậm lông không tăng androgen. Các bệnh nhân này thường có bẩm chất mang yếu tố gia đình mà điều này có thể coi là bình thường do thông tin di truyền của gia đình họ. Những bệnh nhân này có thể có tăng nồng độ androstanediol glucusonid huyết thanh, một chất chuyển hóa của dihydrotestosteron, được hình thành ở da với số lượng lớn không chấp nhận được về mặt thẩm mỹ.

2. Hội chứng buồng trứng đa nang: (hội chứng Stein-Leventhal: đây là bệnh rối loạn chức năng buồng trứng thường gặp, ít nhất là nguyên nhân

của một nửa các trường hợp rậm lông trên lâm sàng. Các bệnh nhân này thường bị mất kinh hoặc kinh nguyệt ít, không có rụng trứng và béo phì. Tỷ lệ LH/FSH huyết thanh thường là lớn hơn 2,0. Hay gặp cả thượng thận và buồng trứng đều tăng tiết androgen. Kháng insulin và béo phì là phổ biến. Nồng độ insulin lúc đói tăng ở 70% các trường hợp. Đái tháo đường gặp vào khoảng 13%.

3. Thiếu hụt enzym thượng thận: trẻ gái bị thiếu men 21 hydroxylase "kinh điển" có bộ phận sinh dục ngoài lưỡng tính và có thể nam hóa trừ khi được điều trị thay thế corticosteroid. Vào khoảng 1/2 các trường hợp này có biểu hiện lâm sàng rõ của thiếu hụt corticoid khoáng (biểu hiện mất muối).

Khoảng 2% bệnh nhân rậm lông khởi phát tuổi trưởng thành có biểu hiện lâm sàng thiếu hụt cục bộ 21-hydroxylase thượng thận, những người này biểu hiện kiểu hình bị chậm trở thành thanh thiếu niên hoặc người lớn, những bệnh nhân này không bị mất muối.

Có ít bệnh nhân có tăng androgen và tăng huyết áp khi thiếu hụt 11-hydroxylase. Đây là sự phân biệt kháng costisol do cortisol tăng cao giai đoạn muộn và tăng 11-deoxycortisol từ trước đó.

4. U buồng trứng là nguyên nhân ít gặp gây rậm lông (0,8%) và bao gồm cả u nguyên thủy nam hóa buồng trứng, u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u tế bào rốn.

5. U thượng thận là nguyên nhân ít gặp làm tăng androgen có thể gây hiện tượng nam hóa.

6. Những nguyên nhân khác gây rậm lông bao gồm bệnh Cushing do ACTH, to đầu chi và u hoàng thể ở phụ nữ có thai. Nguyên nhân do thuốc bao gồm minodixil, cyclosporin, phenytoin, các steroid đồng hóa, diazoxid và các progestin.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sự tăng quá mức androgen do mọi nguyên nhân làm phát triển lông giới tính (cằm, môi dưới, bụng và ngực) và tăng hoạt động các tuyến bã gây trứng cá. Hay gặp rối loạn kinh nguyệt, không rụng noãn và vô kinh. Nếu có sự bài tiết quá mức androgen thì sẽ mất nữ tính (giảm kích thước tuyến vú, mất mô mỡ biểu hiện nữ tính) và có hiện tượng nam hóa (hói đầu phía trước, phì đại âm vật, bắp thịt nở nang, giọng nói trầm hơn). Hiện tượng nam hóa có liên quan đến sự có mặt của khối u, gây tăng tiết androgen.

Tăng huyết áp cũng gặp ở một số bệnh nhân có hội chứng Cushing, thiếu hụt 11- hydroxylase tuyến thượng thận hoặc hội chứng kháng cortisol.

Thăm khám vùng hố chậu thấy âm vật to hoặc buồng trứng to, có thể là các nang hoặc khối u.

B. Xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh

Xét nghiệm androgen trong huyết thanh là xét nghiệm có hữu ích để phát hiện những khối u thượng thận hoặc buồng trứng. Sau đây là một vài chỉ dẫn, phần lớn là loại trừ.

Khi testosteron huyết thanh lớn hơn 200 ng/dl hoặc testosteron tự do lớn hơn 40 ng/dl có chỉ định khám lâm sàng và siêu âm hố chậu. Nếu kết quả không rõ thì cần làm CT tuyến thượng thận.

Androsternedion huyết thanh > 1000 ng/dl có thể u buồng trứng và u tuyến thượng thận. Bệnh nhân có tăng nhẹ testosteron hoặc androstenedin thường được điều trị bằng thuốc uống tránh thai.

Bệnh nhân có tăng DHEAS huyết thanh > 70μg/dl do androgen thượng thận. Nguyên nhân do quá sản tuyến thượng thận và hiếm gặp u biểu mô tuyến thượng thận. Cần phải làm CT tuyến thượng thận.

Không có những chỉ dẫn chắc chắn cho các bệnh nhân tăng androgen cần được phát hiện sự thiếu hụt 21- hydroxylase khởi phát muộn. Khi đánh giá thì mức 17- hydroxyprogresteron phải giảm xuống so với mức giới hạn và ở thời điểm 30- 60 phút sau khi tiêm bắp 0,25 mg cosyntropin ($ACTH_{1-24}$). Bệnh nhân có phì đại tuyến thượng thận bẩm sinh sẽ có 17- hydroxyprogresteron tăng trên 300 ng/dl so với mức giới hạn hoặc ở mức độ kích thích phải > 1000 ng/dl. Về chẩn đoán, rất lý thú về mặt khoa học nhưng không có lợi ích cho bệnh nhân vì điều trị glucocorticoid không có hiệu quả hơn trong tình trạng như vậy so với phương thức điều trị khác (xem dưới đây).

Bệnh nhân có bất cứ dấu hiệu nào của hội chứng Cushing cần được làm xét nghiệm sàng lọc (xem hội chứng Cushing).

FSH và LH huyết thanh tăng cao nếu mất kinh do suy buồng trứng. Tỷ số LH: FSH lớn hơn 2,0 hay gặp ở bệnh nhân có buồng trứng đa nang; siêu âm hố chậu thấy các nang trứng hoặc buồng trứng to ra ở hầu hết các bệnh nhân.

Điều trị

Bất kỳ nguyên nhân nào gây tăng adrogen phải được chẩn đoán và điều trị nếu có thể. Phụ nữ mãn kinh có tăng androgen nặng nên soi ổ bụng và cắt bỏ hai buồng trứng (nếu CT tuyến thượng thận và buồng trứng bình thường) do u tế bào rốn nhỏ của buồng trứng có thể không thấy được trên CT. Bất kỳ thuốc nào gây chứng rậm lông cũng phải ngừng lại. Các lựa chọn điều trị cho các trường hợp khác bao gồm:

1. Spironolacton có thể dùng liều 50- 100 mg hai lần một ngày từ 5- 25 ngày theo chu kỳ kinh nguyệt hoặc hàng ngày nếu sử dụng cùng với thuốc tránh thai uống. Tăng kali và giảm natri ít gặp.
2. Cryproteron acetat là một kháng androgen có hiệu quả dưới tác dụng progestation. Liều 2 mg đã có hiệu quả. Thuốc tránh thai đường uống thường được dùng. Cryproteron không có ở Mỹ. Nó cũng được dùng ở nơi khác nếu nguyên tố progestin là thành phần đóng trong viên thuốc tránh thai (Diane- 35 ethinyl estratiol 35μg với 2 mg cryproteron). Tác dụng phụ của thuốc gồm mệt, buồn nôn hoặc trầm cảm.
3. Finasterid ức chế 5α- reductase, một enzym chuyển testesteron thành dihydrotestosteron hoạt động ở trên da. Liều 5 mg uống hàng ngày, thuốc này làm giảm chứng rậm lông trên 6 tháng, có thể so sánh với kết quả đạt được của spironolacton, tác dụng phụ ít gặp.
4. Flutamid, 250- 375 mg/ngày ức chế tiếp nhận androgen và cũng ngăn chặn androgen huyết thanh sử dụng cùng với thuốc tránh thai sẽ tạo ra hiệu quả cao hơn spironolacton trong việc giảm chứng rậm lông, trứng cá và hói đầu. Độc tính trên gan cũng ít gặp.
5. Uống thuốc tránh thai sẽ kích thích tạo kinh nguyệt nhưng ít tác dụng lên chứng rậm lông. Thuốc tránh thai với progestin androgen thấp (desogestrel, gestoden) cũng có thể được dùng.
6. Metformin, 500- 1000 mg hai lần một ngày cho phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang và vô kinh có xu hướng khôi phục kinh nguyệt trở lại và làm giảm chứng rậm lông nhưng chống chỉ định khi có bệnh thận. Tác dụng phụ lên đường tiêu hóa có thể dung nạp. Metformin có thể được dùng cho bệnh nhân không bị đái đường không có nguyên nhân gây hạ đường máu.
7. Điều trị tại chỗ là cạo lông hoặc dùng thuốc rụng lông, sáp, điện phân, thuốc tẩy.

Chú ý: điều trị kháng androgen chỉ dùng cho phụ nữ không có thai. Các phụ nữ cần được tư vấn khi uống thuốc tránh thai khi có chỉ định và tránh có thai, do sử dụng khi có thai sẽ gây nên bất thường về hình thể và gây lưỡng tính giả ở trẻ trai.

TĂNG ALDOSTERON HUYẾT TIÊN PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng huyết áp, đái nhiều, khát nhiều, yếu cơ.
- Giảm kali, nhiễm kiềm.
- Tăng aldosteron huyết tương và nước tiểu và renin huyết tương thấp

Nhận định chung

Tăng aldosteron huyết kinh điển (giảm kali) chiếm 0,7% tăng huyết áp; tăng aldosteron huyết nhẹ hay gặp hơn. Rối loạn này hay gặp ở nữ. Tăng aldosteron huyết tiên phát có thể do u tuyến vùng vỏ tuyến thượng thận một bên (hội chứng Conn, 73%) hoặc tăng sản cả hai bên (27%), điều này có thể ngăn chặn bài tiết glucocorticoid do thiếu hụt di truyền trội ở nhiễm sắc thể thường gây kích thích ACTH sản xuất aldosteron.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tăng huyết áp, yếu cơ (liệt kích thích có tính chất chu kỳ), dị cảm do tetany, đau đầu, đái nhiều, khát nhiều là những triệu chứng chính. Tăng HA điển hình là vừa phải. Một số bệnh nhân chỉ có tăng HA mà không có các triệu chứng và dấu hiệu khác. Tăng HA ác tính ít gặp. Phù ít gặp ở bệnh nhân tăng aldosteron tiên phát.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bệnh nhân phải có tăng natri đưa vào (> 120 mEq/ngày) trong toàn bộ quá trình đánh giá, kali máu thấp. Nước tiểu 24 giờ đánh giá aldosteron, cortisol tự do và creatinin. Hoạt động của renin huyết tương thấp (< 5μg/dl) với nước tiểu 24 giờ có aldosteron > 20μg được gọi là tăng aldosteron. Aldosteron nước tiểu < 20μg/ 24 giờ ít gặp suy giảm men tuyến thượng thận

và tuyến yên có tác dụng của 17α-hydroxylase (có bộ phận sinh dục không rõ hoặc vô kinh tiên phát) hoặc 11β- hydroxylase (có hiện tượng nam hóa). Một khi tăng aldosteron được chẩn đoán, xét nghiệm 18-hydroxycorticosteron > 85μg/dl gặp trong u tuyến thượng thận; nếu 18-hydroxycorticosteron < 85μg/dl thì không chẩn đoán. Thêm nữa, xét nghiệm aldosteron huyết tương lúc 8 giờ sáng trong khi bệnh nhân nằm ngửa sau 1 đêm và 4 giờ đứng thẳng.

Bệnh nhân có u tuyến thượng thận thường có aldosteron cao hơn mức giới hạn > 20μg/dl thì không tăng. Còn những bệnh nhân có tăng sản tuyến yên điển hình có mức aldosteron mức giới hạn < 20μg/dl có thể tăng khi đứng thẳng.

Nếu chẩn đoán u tuyến thượng thận bằng các xét nghiệm nêu trên thì chụp CT tuyến thượng thận có thể phát hiện 80% các trường hợp. Nếu không nhìn thấy trên CT u có thể được khu trú bằng cách đặt catheter tĩnh mạch vào tuyến thượng thận lấy aldosteron hoặc chụp cắt lớp tuyến thượng thận có dùng dexamethason ngăn chặn iodocholesterol.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt tăng aldosteron bao gồm các nguyên nhân khác gây giảm kali (xem chương 4) ở bệnh nhân có tăng huyết áp vô căn. Ví dụ, nhiều bệnh nhân tăng huyết áp gây giảm kali thậm chí khi dùng lợi tiểu không thải kali hoặc bổ sung kali. Suy giảm mạn tính thể tích máu kích thích bài tiết renin và tăng aldosteron thứ phát. Vì vậy, điều quan trọng ngừng thuốc lợi niệu và đảm bảo cân bằng nước và muối khi bệnh nhân bị tăng aldosteron tiên phát.

Ăn quá mức cam thảo có thể gây tăng huyết áp và giảm kali máu do acid glycyrrhizinic ức chế 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, vì thế tăng cường tác dụng của hormon corticoid chuyển hóa muối nước. Uống thuốc tránh thai có thể tăng bài tiết aldosteron ở một số bệnh nhân. Bệnh mạch thận có thể gây nên tăng HA nặng có giảm kali. Hoạt động renin huyết tương vẫn cao, đây là điểm khác với tăng aldosteron tiên phát.

Tăng bài tiết các corticoid khác (bên cạnh aldosteron) cũng có thể gây nên tăng HA cùng với hạ kali. Điều này có thể xảy ra khi có rối loạn enzym tuyến thượng thận bẩm sinh như suy giảm P 450c11 (tăng deoxycorticosteron với biểu hiện nam hóa và thiếu hụt cortisol) hoặc thiếu hụt P450c17 (tăng deoxycorticosteron, corticosteron và preogesteron nhưng thiếu hụt estradicol và testoteron). Tăng aldosteron có thể ít gặp do u buồng trứng ác tính.

Biến chứng

Tất cả các biến chứng của tăng HA mạn tính cũng là của tăng aldosteron tiên phát. Tổn thương thận tiến triển ít có thể hồi phục hơn tăng HA.

Điều trị

Hội chứng Conn (u tuyến thượng thận một bên tăng tiết aldosteron) cần được điều trị bằng cắt bỏ u tuyến thượng thận qua nội soi, mặc dù có thể lựa chọn điều trị bằng spironolacton suốt đời. Quá sản tuyến thượng thận hai bên có thể điều trị bằng spironolacton. Cắt bỏ tuyến thượng thận hai bên để đưa kali máu về bình thường nhưng không có hiệu quả với tăng huyếp áp và không nên tiến hành. Thuốc điều trị tăng HA rất cần thiết. Đôi khi sử dụng dexamethason cũng có tốt với hiện tượng quá sản.

Tiên lượng

Có thể điều trị tăng huyết áp được khoảng 2/3 số bệnh nhân nhưng vẫn kéo dài hoặc tái phát mặc dù phẫu thuật vẫn là phương pháp chủ yếu. Tiên lượng tốt khi được chẩn đoán và điều trị sớm. Chỉ có 2% u tuyến thượng thận tiết aldosteron là u ác tính.

Mức renin thấp trong trường hợp này (vào khoảng 25% có tăng huyết áp vô căn) cũng có tiên lượng tốt.

BỆNH TỦY THƯỢNG THẬN

KHỐI U TẾ BÀO ƯA CRÔM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau đầu dữ dội, vã mồ hôi, hồi hộp đánh trống ngực.
- Tăng huyết áp có thể chịu được nhưng thường có các cơn kịch phát đặc biệt khi phẫu thuật hoặc khi đẻ.
- Xuất hiện buồn nôn, đau, yếu, khó thở và rối loạn thị lực.
- Lo âu, run, sút cân, hoặc không chịu được nóng.
- Tăng catecholamin hoặc chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu. T_4 và TSH huyết thanh bình thường.

Nhận định chung

U tế bào ưa crôm ít gặp, tỷ lệ < 0,1% các bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân bị bệnh có dấu hiệu tăng huyết áp kịch phát hoặc do u khu trú ở một hoặc cả hai tuyến thượng thận hoặc bất kỳ vị trí nào của chuỗi thần kinh giao cảm và hiếm khi ở vị trí khác thường như khí quản, bàng quang hoặc não. U tế bào ưa crôm ngoài thượng thận tiên phát được gọi là "u cận hạch". U tế bào ưa crôm được đặc trưng bằng "qui luật của 10": khoảng 10% số bệnh nhân không có tăng huyết áp, 10% ngoài tuyến thượng thận, 10% ngoài ổ bụng, 10% ở trẻ em; hầu hết các u rải rác, chỉ có 10- 15% có tính chất gia đình; 10% u cả hai bên (có xu hướng gặp ở những bệnh nhân có xu hướng gia đình), và gần 10% là u ác tính.

Khối u có tính gia đình có thể biểu hiện như sau:

Carcinoma tủy tăng tiết calcitonin của tuyến giáp và cường cận giáp (đa u typ II); carcinoma tủy tuyến giáp và hội chứng đa u thần kinh màng nhầy (đa u tuyến nội tiết typ IIb); bệnh u xơ thần kinh (bệnh Recklinghausen) và u tế bào tiểu đảo (ít gặp).

U tế bào ưa crôm gặp 20% bệnh nhân có bệnh von Hippel-Lindau (u máu võng mạc, tiểu não, não và tủy sống; nang tụy; nang thận, u biểu mô và u tuyến); di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường.

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng và dấu hiệu: u tế bào ưa crôm điển hình gây những cơn đau dữ dội (85%), hồi hộp đánh trống ngực (65%) và vã mồ hôi (65%). Khi không có tất cả ba biểu hiện trên thì loại trừ u tủy thượng thận chắc chắn đến 99%. U tủy thượng thận có sự thay đổi vận mạch (bao gồm mặt tái nhợt), cùng với mạch nhanh, đau vùng trước tim và đau bụng, tăng kích động và dễ bị kích thích, tăng cảm giác ngon miệng và dễ bị sút cân. Cơn đau thắt ngực có thể xảy ra. Dấu hiệu thực thể thường bao gồm tăng huyết áp (95%), trong đó tăng huyết áp duy trì (20%), tăng huyết áp duy trì với kịch phát (50%) hoặc chỉ có tăng huyết áp kịch phát (25%), tim to, mạch nhanh tư thế (thay đổi hơn 20 lần/phút) và hạ huyết áp tư thế; tăng nhẹ nhiệt độ cơ thể; xuất huyết võng mạc và xuất huyết não đôi khi cũng xảy ra.

Biểu hiện của u tế bào ưa crôm rất khác nhau. Bên cạnh các triệu chứng nêu trên, một số bệnh nhân có thể thay đổi tâm thần hoặc lẫn lộn, động kinh, tăng đường máu, mạch nhanh, hạ huyết áp, dị cảm hoặc hiện tượng Raynaud. Các bệnh nhân khác có thể có phù phổi và suy tim do bệnh cơ tim hoặc có thể khó chịu ở u do có u tuỷ thượng thận là một khối u lớn ở bụng. Vẫn có một số bệnh nhân không có triệu chứng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có biểu hiện tăng cường chuyển hóa; các xét nghiệm chức năng tuyến giáp đều bình thường, bao gồm T_4, T_4 tự do, T_3 và TSH có đường niệu hoặc tăng đường máu (hoặc cả hai).

C. Các xét nghiệm đặc biệt

1. Xét nghiệm catecholamin niệu (toàn phần và từng phần), metanephrin, vanillylmandelic acid (VMA) và creatinin được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân bị u tủy thượng thận, đặc biệt các mẫu xét nghiệm thu được trong hoặc ngay sau khi bị đột quỵ. Lấy mẫu nước tiểu 24 giờ, mặc dù mẫu thử được lấy qua một đêm hoặc ngắn hơn vẫn được xét nghiệm; bệnh nhân u tủy thượng thận nói chung có metanephrin > 2,2µg/1 mg của creatinin và VMA > 5,5µg/1mg creatinin.

Nhiều loại thuốc và hóa chất, một số thức ăn có thể ảnh hưởng tới xét nghiệm chẩn đoán u tủy thượng thận (bảng 9-13). Xét nghiệm tìm catecholamin nên được sử dụng sắc ký chất lỏng để xác điện hóa học (high-performance liquid chromatography with electrochemical detection HPLC-ECD); điều này làm giảm tối đa kết quả xét nghiệm không đúng.

2. Xét nghiệm trực tiếp epinephrin và norepinephrin máu và nước tiểu trong hoặc khi cơn cấp là xét nghiệm nhạy cảm nhất để chẩn đoán u tủy thượng thận khi có tăng huyết áp kịch phát. Mức epinephrin cao có ích cho chẩn đoán vị trí khối u trong tuyến thượng thận. Có thể, việc lấy mẫu huyết tương chắc chắn là cần thiết.

3. Chẩn đoán hình ảnh: chụp CT và cộng hưởng từ có lợi để xác định và định vị tủy thượng thận. Các biện pháp này không phải thường xuyên thay thế được xét nghiệm catecholamin vì u tuyến thượng thận không hay gặp (> 2%) và có thể không chẩn đoán được. Chụp CT 123 MIBG nhấp nháy có thể xác định được vị trí khối u với độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 99%.

4. Xét nghiệm ức chế và kích thích được lý học để đánh giá tăng hoặc giảm huyết áp thường không yêu cầu hoặc không khuyến cáo.

Chẩn đoán phân biệt

Mạch nhanh, run tay, hồi hộp đánh trống ngực và tăng chuyển hóa có thể gây ra rối loạn tinh thần (lẫn lộn) cùng với nhiễm độc tuyến giáp. U tuỷ thượng thận cũng có thể không chẩn đoán được vì tăng huyết áp vô căn, viêm cơ tim, viêm cầu thận hoặc các tổn thương thận khác, nhiễm độc thai nghén, sản giật và bệnh thần kinh tâm lý (cơn lo âu). Thỉnh thoảng có thể gây đau bụng cấp.

Có những bệnh khác có triệu chứng giống u tuỷ thượng thận như rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng cơn, không ổn định mạch máu gây giảm năng tuyến sinh dục, sử dụng cocain hoặc amphetamin, ngừng clodinin, cơn tăng huyết áp do thức ăn nhiễm tyramin (ví dụ phomát) ở bệnh nhân uống thuốc chống trầm cảm ức chế MAO, tăng huyết áp không ổn định và cơn đau thắt ngực không ổn định.

Xét nghiệm dương tính giả đối với catecholamin và các chất chuyển hóa gặp 10% ở bệnh nhân tăng huyết áp nhưng thường ở mức < 50% so với mức bình thường và sẽ bình thường khi làm xét nghiệm lại.

Biến chứng

Tất cả các biến chứng của tăng huyết áp nặng có thể có. Cơn tăng huyết áp đột nhiên gây mù hoặc tai biến mạch máu não không phải là ít gặp. Những vấn đề này có thể xảy ra do di chuyển đột ngột, do thao tác trong và sau đẻ, do sang chấn tâm lý hoặc do chấn thương hoặc trong khi mổ lấy khối u. Có thể có bệnh cơ tim. Đôi khi, biểu hiện ban đầu của u tủy thượng thận có thể là hạ huyết áp hoặc thậm chí có sốc.

Sau khi cắt bỏ khối u, tình trạng tăng huyết áp nặng và sốc (kháng với epinephrin và norepinephrine) có thể xảy ra đột ngột do suy thận hoặc nhồi máu cơ tim. Tụt huyết áp và sốc xảy ra do nhồi máu cơ tim tự phát hoặc do chảy máu khối u, phẫu thuật cấp cứu lấy khối u là rất cần thiết trong những trường hợp này.

Biến chứng hiếm khi gặp là bệnh nhân chết do biến chứng khi làm các xét nghiệm chẩn đoán hoặc khi đang phẫu thuật. Bệnh nhân khi có nghi ngờ về u tuyến tủy thượng thận thì không nên thực hiện các biện pháp chẩn đoán gây chảy máu hoặc phẫu thuật trừ khi bệnh nhân được dùng đủ thuốc chẹn α với phenoxybenzamin.

Điều trị

Lấy khối u bằng phương pháp mổ nội soi hoặc điều trị khối u. Điều trị trước phẫu thuật bằng thuốc chẹn α– adrenergic đã giúp cho phẫu thuật u tủy thượng thận an toàn hơn trong những năm gần đây. Dùng phenoxybenzamin 10 mg uống trong 12 giờ và tăng dần liều, khoảng 3 ngày một lần cho đến khi tăng huyết áp được khống chế. Liều duy trì là 40- 120 mg/ngày. Dùng chẹn α là tốt nhất khi huyết áp động mạch tư thế nằm dưới 160/ 90 mmHg và huyết áp động mạch tư thế đứng trên 80/45 mmHg.

Bảng 9-13. Các thuốc, thức ăn và những điều kiện ảnh hưởng đến xét nghiệm chẩn đoán u tuyến thượng thận[1]

Xét nghiệm	Tăng	Giảm
Ảnh hưởng toàn bộ lên catecholamin, metanephrin, vanillylmandelic acid (VMA) Các catecholamin	Tác dụng giống thần kinh giao cảm (amphetamin, ephedrin, thuốc chống sung huyết mũi, chất giãn phế quản, cocain). Levodopa. Ngừng đột ngột clonidin Ăn quá nhiều chuối Thuốc giãn mạch (nitroprussid, nitroglycerin). Methylxanthin, (aminophilin) Sang chấn nặng (tinh thần luyện tập, đau, nhồi máu cơ tim) Các bệnh: tổn thương dây thần kinh sọ, hội chứng Guillain- Barre, ngộ độc chì, co giật, hạ đường máu, carcinoid, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, liệt tứ chi, xơ cứng cột bên teo cơ. Chất phát quang[2]: quinidin, chlohydrat, tetracyclin, methenamin, methocarbamol, acid niconnic, erythromycin, quinin, riboflavin, bretylium	Thuốc chẹn hạch liều cao: guanithidin, reserpin (dùng kéo dài, dùng liều cao gây tăng giai đoạn đầu) Fenfluramin Suy thận Các bệnh: suy dinh dưỡng, rối loạn thần kinh tự động, liệt tứ chi
Metanephirin	Ethanol, isoproterenol, methyldopa, ức chế monoamin oxidase, phenothiazin, α- methyl-p-tyrosin, methenamin, bilirubin niệu, lebetalon	
VMA	Ethanol, methyldopa, ức chế monoamin oxidase, phenothiazin, benzodiazepin	Môi trường cản quang (methylglucamin: Renografin; Hypaque-M[3], renovist, Conray, Cardiografin, Urografin
	Litium, acid nalidixic, methocarbamol guaciacolat glyceryl, p- amino-salyclic acid, salicylat, mephenesin sulfonamid, ăn niều chocolate, chè, vanilla, cà phê, cam quýt.	Ethanol, chất ức chế monoamin oxidase, disulfiram, clofibrat, mandelamin, salicylate (phương pháp pisano)

[1] Trích sửa đổi với sự cho phép của Fitzgerald PA: Handbook of clinical endocrinologxy 2[nd] ed Appleton & Lange, 1992.

[2] Các phương pháp định lượng fluo là đối tượng cho hầu hết các can thiệp phương pháp đặc hiệu 149 nhất sử dụng phương pháp sắc ký, HPLC và quang trắc phổ. Cần ngừng thuốc một tuần trước khi làm xét nghiệm

[3] Hypague như natri diatrizoat.

Sau khi dùng thuốc chẹn receptor α-adrenergic hợp lý với phenoxybenzamin, chẹn β- như propranolol hoặc phối hợp chẹn α- và β labetalol có thể kiểm soát nhịp nhanh hoặc các biểu hiện loạn nhịp khác. Duy trì chẹn adrenergic với liều tối thiểu trong 10 ngày hoặc cho đến khi tình trạng tim, mạch đã tốt. Theo dõi điện tim đồ cho đến khi nhịp tim trở về ổn định (có thể mất 1 tuần hoặc thậm chí nhiều tháng để điều chỉnh những thay đổi điện tim ở những bệnh nhân viêm cơ tim do catecholamin và cần phải thận trọng trì hoãn phẫu thuật cho tới khi kết thúc những biểu hiện như vậy). Bệnh nhân phải được theo dõi rất chặt chẽ trong khi phẫu thuật để đảm bảo không có thay đổi về huyết áp hoặc nhịp tim.

Cơn tăng huyết áp có thể điều trị ngay bằng ngậm dưới lưỡi nifedipin 10 mg (viên nang). Tăng huyết áp nặng trong khi phẫu thuật thì phải điều trị bằng nitroprusid truyền tĩnh mạch 0,5- 10μg/kg/phút. Nhịp nhanh xoang được điều trị bằng esmolol hoặc lidocain.

Truyền máu tự thân 1- 2 đơn vị trong 12 giờ trước phẫu thuật phối hợp với truyền dịch thay thế để giảm nguy cơ tụt huyết áp do duy trì chẹn α adrenergic.

Cần theo dõi glucose huyết tương trong 2 ngày sau mổ để phòng giảm đường máu.

Do có thể có nhiều khối u hoặc có di căn nên cần phải kiểm tra lại cathecholamin niệu sau mổ (1- 2 tuần sau khi mổ).

Đối với bệnh nhân không có chỉ định mổ hoặc u đã di căn, thì uống phenoxybenzamin cũng có tác dụng để điều trị chứng toàn thân kéo dài. Metyrosin là thuốc chẹn cạnh tranh tổng hợp từ cathecholamin cũng được sử dụng. Liều ban đầu 250 mg 4 lần trong ngày, tăng dần 250- 500 mg cho đến liều tối đa là 4g/ngày. U tủy thượng thận đã di căn có thể điều trị phối hợp với hóa chất hoặc liều cao ^{131}I MIBG, chỉ thực hiện tại các trung tâm y tế.

Tiên lượng

Tiên lượng phụ thuộc vào chẩn đoán sớm. U tủy thượng thận ác tính có thể không xác định được bằng mô bệnh học. Một khối u được coi là ác tính nếu có di căn; điều này phải mất vài năm mới biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng. Nếu như phẫu thuật cắt bỏ khối u thành công trước khi có tổn thương không phục hồi được lên hệ thống tim mạch thì việc cứu chữa tích cực có thể thành công.

Việc cứu chữa tích cực (hoặc cải thiện) có thể xảy ra sau khi lấy bỏ khối u đã có trong nhiều năm. Ở một số bệnh nhân, tăng huyết áp vẫn kéo dài hoặc tái phát mặc dù phẫu thuật thành công. Mặc dù là tăng huyết áp vô căn nhưng vẫn phải đánh giá lại các xét nghiệm sinh hóa để tìm u tuỷ thượng thận ở vị trí khác hoặc di căn.

Trước khi có thuốc chẹn, thì tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật rất cao khoảng 30% nhưng nay đã giảm đáng kể. Tầm quan trọng của sự phối hợp các nhà nội tiết, gây mê và phẫu thuật cũng cần phải được nhấn mạnh. Với phương pháp điều trị tối ưu, tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật ít hơn 3%.

Bệnh nhân có u tủy thượng thận di căn có thời gian sống sót trung bình 4,5 năm; tuy nhiên, vẫn có trường hợp sống lâu hơn.

BỆNH CÁC TẾ BÀO TIỂU ĐẢO TỤY *

U TỤY TẾ BÀO TIỂU ĐẢO

Tiểu đảo tụy gồm nhiều loại tế bào, mỗi loại tế bào được phân biệt bằng tính chất hóa học và hình ảnh vi thể: tế bào A (20%) tiết glucagon, tế bào B (70%) tiết insulin và tế bào D (5%) bài tiết somatostatin hoặc gastrin, tế bào F lành tính tiết polypeptid tụy. Mỗi loại tế bào có thể phát triển thành u lành tính hoặc ác tính có thể có nhiều và thường có biểu hiện lâm sàng liên quan đến tăng tiết hormon nguyên thủy hoặc lạc chỗ. Chẩn đoán u tiểu đảo tụy khi có nghi ngờ các triệu chứng lâm sàng. Khi đó cần làm các xét nghiệm đo nồng độ các hormon đặc biệt này.

U tiết insulin (insulinoma) thường lành tính (80%) và tiết quá mức insilun (cũng tăng tiền insulin và c-peptid) gây hạ đường huyết. Những u này thường đa ổ, đặc biệt những trường hợp có tính chất gia đình của MEN typ I.

U tiết gastrin (gastrinoma) thường lành tính và tiết quá mức gastrin (gọi là gastrin lớn), nó sẽ kích thích dạ dày tăng tiết acid vì thế gây ra ổ loét (hội chứng Zolinger- Ellison). Khoảng 25% gặp trong đa u nội tiết, gây cường tuyến cận giáp trước 14 năm cho đến khi chẩn đoán Zollinger- Ellison đến 38 năm sau. Ít điều trị bằng phẫu thuật. Tỷ lệ sống sót từ 5,10 và 20 năm đối với MEN typ I là 94% 75% và 58% (tương ứng), trong khi tỷ lệ sống sót của hội chứng Zollinger- Ellison tương ứng là 62%, 50% và 31% (xem chương 14).

* Đái tháo đường và các tình trạng hạ đường huyết trình bày ở chương 10

U tiết glucagon (glucagonoma) tiết quá mức glucagon và gây viêm da khác thường (gọi là hồng **ban di chuyển hoại tử**. Những bệnh nhân này thường có đái tháo đường, sút cân và di căn gan ở thời điểm được chẩn đoán.

U tiết somatostatin (somatostatinoma) ít gặp và có sút cân, đái tháo đường, kém hấp thụ và giảm tiết acid chlohydric dịch vị.

Những u hiếm gặp khác tiết quá mức polypeptid ruột vận mạch (vasoative intestimal polipeptide - VIP), gây ỉa chảy mất nước (hội chứng Verner Morrison). Điều trị bằng octreocid cải thiện được các triệu chứng nhưng không ngăn được sự phát triển khối u. Cải thiện triệu chứng toàn thân bằng cách dùng calcitonin.

Các u tế bào tiểu đảo có thể tiết hormon lạc chỗ cùng với hormon tự nhiên, thường phối hợp gây ra hàng loạt các hội chứng lâm sàng. Chúng có thể tiết ACTH gây hội chứng Cushing; tiết serotonin có thể gây hội chứng carcinoid không điển hình biểu hiện đau, ỉa chảy và sút cân; đỏ da chỉ gặp 39%. U carcinoid tụy phát triển chậm nhưng thường di căn đến các vị trí khác đặc biệt các cơ quan nội tiết khác.

U tế bào tiểu đảo có thể là một phần của hội chứng đa u tuyến nội tiết typ I (cùng u tuyến yên và u tuyến cận giáp). Để phát hiện các khối u tiểu đảo tụy tại chỗ và di căn, kỹ thuật ghi hình nhấp nháy receptor somatostatin (somatostatin receptor scintigraphy- SRS) là tốt nhất nhưng riêng u tiết insulin SRS chỉ phát hiện 75% không phải u tiết insulin, (insulinomas). Chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có giá trị.

Cắt bỏ trực tiếp khối u (hoặc các khối u) tiến triển tại chỗ cho tất cả các loại u tế bào tiểu đảo trừ hội chứng Zollinger- Ellison. Khi đó phải dùng ức chế bơm proton như omeprazol hoặc lansoprazol. Khối u tiết insulin có thể cắt bỏ nhưng men I rất hiếm khi điều trị được, vì vậy phẫu thuật cắt bỏ trong trường hợp này chỉ tiến hành với những khối u lớn. Để giảm hoạt động của bệnh ác tính cần phải phối hợp cả kháng hormon và hóa trị liệu chống ung thư. Sử dụng streptozocin, doxorubicin và asparaginase, đặc biệt với insulinoma cũng có kết quả mặc dù thuốc này có nhiều độc tính. Hiện nay người ta sử dụng octreotid chất đồng đẳng somatostatin để điều trị u tế bào tiểu đảo. Hạ đường máu do insulinoma có thể khống chế bằng verapanil hoặc diazoxid.

Tiên lượng các khối u này rất khác nhau. Thời gian sống sót kéo dài, mặc dù cũng gặp u di căn nhiều nơi.

BỆNH TINH HOÀN

GIẢM NĂNG TUYẾN SINH DỤC NAM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm nhu cầu tình dục và giảm cương dương vật.
- Giảm phát triển lông trên cơ thể.
- Tinh hoàn có thể nhỏ hoặc bình thường testoseteron huyết thanh thường giảm.
- Gonadotropin huyết thanh (LH và FSH) giảm trong giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin; những hormon này tăng khi suy tinh hoàn (giảm năng tuyến sinh dục nam do tăng gonadotropin).

Nhận định chung

Giảm năng tuyến sinh dục nam do tinh hoàn giảm tiết testosteron có thể phân loại theo một trong hai cách do:

1. Thiếu hụt gonadotropin do tuyến yên giảm tiết (giảm năng hướng sinh dục).
2. Nguyên nhân tại tinh hoàn (xem bảng 9-14). Việc đánh giá giảm năng tuyến sinh dục bằng cách đo tertosteron và tertosteron tự do trong huyết thanh. Mức testoteron huyết thanh thấp được đánh giá cùng với LH và FSH. Các bệnh nhân có gonadotropin thấp do bất thường tuyến yên có cả tăng prolactin máu.

Nguyên nhân

A. Giảm năng tuyến sinh dục nam do giảm gonadotropin

Thiếu hụt FSH và LH có thể đơn độc hoặc liên quan đến những bất thường hormon tuyến yên (xem giảm năng tuyến sinh dục). Bệnh nhân phải được đánh giá về các dấu hiệu của hội chứng Cushing hoặc suy giảm tuyến thượng thận; tăng tiết hoặc giảm hormon tăng trưởng và tăng hoặc giảm hormon tuyến giáp.

Giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin mắc phải có thể do tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên nhưng có thể là tự phát. Tăng prolactin máu cũng có thể bao gồm giảm năng sinh dục.

Bảng 9-14. Nguyên nhân giảm năng sinh dục nam

Giảm gonadotropin (LH thấp hoặc bình thường)	Tăng gonadotropin (LH cao)
Chậm phát triển cấu trúc	Hội chứng Klinfelter
Bệnh mạn tính	Không có tinh hoàn hai bên
Dinh dưỡng kém	Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli
Hội chứng Cushing	Hội chứng Noonan
Suy giáp	Chấn thương tinh hoàn
Cường tuyến yên	Viêm tinh hoàn
Các thuốc	Quai bị
Rượu	Phong
Cần sa	Lao
Spironolacton	U lympho
Ketoconazol	Rối loạn trương lực cơ
Chủ vận GnRh (leuprolid)	Hóa trị liệu điều trị ung thư
Tiền androgen	Tia xạ
U tiết estrogen (tinh hoàn, thượng thận)	Hội chứng tắt dục sớm ở nam
Hội chứng bẩm sinh	Urê huyết
Hội chứng Kallmann	Tự phát
Hội chứng Prader- Willi	
Hội chứng Alström	
Thiếu hụt 17- ketosteroid reductase	
Tự phát	

B. Giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin

Suy giảm bài tiết testosteron của tinh hoàn gây tăng LH. Nếu chức năng tế bào Sertoli của tinh hoàn bị thiếu hụt thì FSH sẽ cao. Nguyên nhân gây suy tinh hoàn là nhiễm virus (ví dụ quai bị), tia xạ, điều trị hóa chất chống ung thư, tự miễn, rối loạn trương lực cơ, urê máu, loạn phát triển XY, thiếu hụt 17-ketosteroid reductase, hội chứng Klinefelter và hội chứng tắt dục sớm ở nam.

Hội chứng Klinefelter: loạn phát triển ống sinh tinh là nguyên nhân hay gặp của giảm năng sinh dục nam do sự bất thường kiểu gen kinh điển là 47, XXY. Kiểu khác hay gặp như thể khảm 46, XY/47, XXYY; 48, XXY, 48, XXXY hoặc nam giới 46, XX.

Biểu hiện của hội chứng Klinefelter khác nhau. Tinh hoàn bình thường khi còn là đứa trẻ, nhưng đến tuổi thanh niên tinh hoàn trở nên chắc, xơ, nhỏ và không còn mềm khi sờ nắn. Mặc dù tuổi dậy thì xuất hiện đúng thời gian, nhưng mức độc nam hóa khác nhau. Khoảng 85% có biểu hiện vú to ở tuổi dậy thì.

Các biểu hiện hay gặp khác như cao và phân bổ tỷ lệ cơ thể bất thường (chiều cao lớn hơn sải tay, eo trên lớn hơn eo dưới). Bệnh nhân với đa nhiễm sắc thể (NST) X hoặc Y thường có rối loạn tâm thần và các bất thường khác như có ngón nghẹo hoặc dính liền xương. Họ cũng có thể biểu lộ vấn đề về sự phối hợp và kỹ năng xã hội. Các biểu hiện khác bao gồm: tỷ lệ cao ung thư vú, bệnh phổi mạn tính, giãn tĩnh mạch và đái tháo đường (8%), giảm dung nạp glucose 19%.

Hầu hết nam giới (93%) không có tinh trùng, nhưng nam giới với NST khảm 46, XY/47, XXY có thể vẫn có khả năng sinh sản. Chẩn đoán được xác định bằng kiểu gen hoặc sự có mặt của ARN của men trascriptase đặc hiệu không hoạt động X (inactive specific transcriptase - XIST) trong bạch cầu máu ngoại vi được xác định bằng PCR.

Testosteron huyết thanh thấp, và mức FSH và LH tăng cao. Đôi khi testosteron huyết thanh bình thường nhưng testosteron tự do huyết thanh thường thấp.

Tất cả các nguyên nhân gây chứng vú to ở đàn ông (bảng 9-1) phải được chẩn đoán phân biệt với hội chứng Klinefelter.

C. Không nhạy cảm với androgen

Kháng một phần với testoseron ít gặp trong đó kiểu hình nam có các mức độ khác nhau của giảm năng sinh dục nam, chứng vú to, tật lỗ tiểu thấp, tinh hoàn ẩn, testosteron huyết thanh ở mức bình thường.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Giảm năng tuyến sinh dục có thể bẩm sinh hoặc mắc phải trong thời kỳ thơ ấu biểu hiện bằng dậy thì muộn. Người đàn ông có giảm năng tuyến sinh

dục mắc phải có các biểu hiện khác nhau. Hầu hết đàn ông giảm hoạt động tình dục. Các biểu hiện khác như rối loạn cương dương vật, ra nhiều mồ hôi, nóng, mệt, trầm cảm. Các biểu hiện này có thể làm mất khả năng sinh sản, chứng vú to, đau đầu, gãy xương và các triệu chứng khác liên quan đến nguyên nhân hoặc là kết quả của giảm năng tuyến sinh dục. Tiền sử của bệnh nhân thường là đầu mối của các nguyên nhân (bảng 9-14).

Dấu hiệu thực thể của giảm năng sinh dục là giảm phát triển lông trên cơ thể, nách, cằm cũng như giảm phát triển lông ở bộ phận sinh dục nhưng phải xuất hiện sau một thời gian giảm năng sinh dục nặng. Khi khám phải đo sải tay và đo chiều cao. Kích thước tinh hoàn phải được đo bằng dụng cụ đo tinh hoàn (thể tích bình thường khoảng 10- 25 ml, chiều dài bình thường trên 6 cm). Kích thước tinh hoàn có thể nhỏ nhưng thường trong giới hạn bình thường ở nam giới giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin sau khi dậy thì nhưng có thể giảm do tổn thương tinh hoàn hoặc hội chứng Klinefelter. Khám tinh hoàn thật cẩn thận để tìm u của tinh hoàn, do u tế bào Leydig có thể tăng tiết estrogen và dẫn tới giảm năng sinh dục. Khám tinh hoàn thật cẩn thận để phát hiện chấn thương, tổn thương thâm nhiễm (ví dụ: u lympho) hoặc các bệnh nhiễm trùng (như lao, phong).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Hemoglobin và hematocrit có thể hơi thấp do giảm năng sinh dục. Đánh giá các xét nghiệm cho bệnh nhân giảm năng sinh dục nam phải đo mức testosteron huyết thanh. Có nhiều loại xét nghiệm testosteron khác nhau. Xét nghiệm testosteron tự do nhạy hơn testosteron toàn phần. Mức testosteron dao động có thể cao hơn vào buổi sáng vì vậy rất cần thiết phải làm các xét nghiệm cẩn thận. Bệnh nhân có mức testosteron thấp hoặc ở mức giới hạn thấp thì phải đo LH và FSH. LH và FSH có xu hướng cao ở bệnh nhân giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin nhưng thấp hoặc ở mức bình thường ở giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin. Tỷ trọng xương có thể giảm khi đứng lâu ở nam giảm năng sinh dục.

1. Giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin

Nam giới giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin có mức testosteron huyết thanh thấp mà không có sự bù trừ để tăng gonadotropin. Có thể xác định mức prolactin huyết thanh nhưng có thể tăng do nhiều lý do (bảng 9-4).

Nam giới có vú to có thể xét nghiệm phát hiện sự thiếu hụt 17- ketosteroid reductase. Cùng với xác định mức androstenedion và estron, chúng thường cao trong các trường hợp này. Mức estradiol huyết thanh có thể tăng ở bệnh nhân xơ gan và ít gặp do u tăng tiết estrogen (u tế bào Leydig tinh hoàn hoặc u thượng thận). Những bệnh nhân xác định không rõ nguyên nhân của giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin cần phải chụp cộng hưởng từ tuyến yên và vùng dưới đồi để tìm ra khối u hoặc các tổn thương khác (xem vùng dưới đồi).

2. Giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin

Bệnh nhân bị giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin có mức testosteron huyết thanh thấp với tăng gonadotropin bù trừ. Hội chứng Klinefelter cần phải được xác định bởi kiểu gen hoặc đo XIST. Sinh thiết tinh hoàn cũng được thực hiện ở bệnh nhân trẻ hơn mà lý do giảm năng sinh dục không rõ ràng.

Điều trị

Trước khi điều trị giảm năng sinh dục cho bệnh nhân nam > 40 tuổi cần phải thận trọng loại trừ ung thư tiền liệt tuyến. Giảm năng sinh dục thường được điều trị bằng testosteron ngoài đường tiêu hóa (enanthat hoặc cypionat). Liều thường dùng 300 mg tiêm bắp 3 tuần một lần hoặc 200mg 2 tuần một lần. Vì thuốc tan trong dầu nên tiêm vào vùng mông. Liều dùng điều chỉnh theo sự đáp ứng của bệnh nhân. Các chế phẩm androgen uống bao gồm methyltestosteron và glucoxymesteron. Những thuốc này hiếm khi gây u gan hoặc ban xuất huyết khi dùng thuốc lâu dài. Hoàng đảm ứ mật gặp 1-2% nhưng thường thuyên giảm khi dừng thuốc. Androgen uống không có tác dụng như tiêm testosteron.

Dùng testosteron thấm qua da (Androderm) cũng được áp dụng với một miếng dán 5 mg/ngày hoặc chia hai miếng 2,5mg. Phải dán vào vùng da sạch khô ở bụng, lưng phía trên cánh tay, hoặc đùi. Mỗi một vị trí của da phải được nghỉ một tuần trước khi dán lại. Nên dán vào vùng lồi (cơ delta, mấu chuyển lớn, lồi chậu) hoặc dán vào bìu nhưng phải chú ý có thể bị bỏng do hóa chất.

Phương pháp khác (Testoderm) là một miếng dán 10mg/40cm^2 hoặc 15 mg/60cm^2 vào khu vực đã cạo lông của bìu để 22 giờ/ngày.

Bất lợi của cả hai kiểu dán này là dễ kích thích da, không thuận tiện, không thoải mái khi lấy ra khỏi khu vực có lông và đắt. Tác dụng phụ của liệu pháp testosteron là trứng cá, vú to và giảm cholesteron HDL.

Tiên lượng

Nếu giảm năng sinh dục do tổn thương tuyến yên tiên lượng phụ thuộc bệnh tiên phát (u, hoại tử). Tiên lượng khôi phục nam hóa tốt nếu dùng testosteron.

U TINH HOÀN Ở NGƯỜI LỚN (xem chương 6)

Khoảng 95% khối u tinh hoàn là u tế bào mầm u tinh (seminoma) hoặc không phải u tinh (seminoma) có thể sản xuất hCG và α-fetopeotein (chất chỉ điểm của khối u). U tinh không sản xuất α-fetopeotien nhưng 5- 10% sản xuất hCG; Mặt khác, không phải u tinh làm tăng 1 hoặc 2 chất này trong khoảng 90% các bệnh nhân. Các bệnh nhân có bệnh gan có thể có tăng α-fetoprotein gây nhầm lẫn.

Khoảng 5% u tinh hoàn là u tế bào Leydig hoặc tế bào Sertoli. U tế bào Leydig có xu hướng sản xuất estrogen (70%) và gây chứng vú to và liệt dương; đôi khi sản xuất androgen có thể gây nên dậy thì sớm giả ở các bé trai. U tế bào Seroti có thể sản xuất estrogen (30%) và nữ tính hóa; chứng vú to có thể do tăng tiết hCG (25%).

Một số u tinh hoàn có thể nhỏ và không sờ thấy nhưng có thể tiết số lượng hCG hoặc estrogen gây ra chứng vú to hoặc liệt dương. Siêu âm tinh hoàn có thể phát hiện ra khối u nhỏ.

Sau khi cắt bỏ tinh hoàn một bên vì ung thư tinh hoàn thì FSH tăng cho tới khi có chỉ định điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư tinh hoàn còn lại.

BỆNH BUỒNG TRỨNG (xem thêm chượng 15, tập I)

VÔ KINH TIÊN PHÁT

Kinh nguyệt bắt đầu có thường từ 11 đến 15 tuổi (ở Mỹ trung bình là 12,7 tuổi). Suy giảm kinh nguyệt xuất hiện là vô kinh tiên phát và đánh giá vô kinh (1) vào tuổi 14 nếu không có kinh nguyệt hoặc không phát triển vú, hoặc nếu chiều cao thấp hơn 3% hoặc (2) vào tuổi 16 không có kinh nguyệt.

Nguyên nhân

Các nguyên nhân của vô kinh tiên phát bao gồm:

A. Nguyên nhân do tuyến yên- vùng dưới đồi (FSH thấp hoặc bình thường):

Do thiếu hụt di truyền GnRH và gonadotropin hoặc kèm thiếu hụt các hormon khác của tuyến yên hoặc rối loạn khứu giác (hội chứng Kallman). Tổn thương vùng dưới đồi, đặc biệt có u sọ hầu. U tuyến yên có thể không tiết prolactin hoặc hormon tăng trưởng. Hội chứng Cushing có thể do điều trị glucocorticoid, u thượng thận tiết cortisol hoặc u tuyến yên tiết ACTH. Nhược giáp có thể làm chậm dậy thì. Chấn thương vùng đầu hoặc viêm não có thể gây giảm gonadotropin. Vô kinh tiên phát có thể do chậm trễ phát triển tuổi thanh thiếu niên, bệnh nội tạng, tập thể dục quá sức (ví dụ múa balê, chạy); những sự kiện gây sang chấn, chế độ ăn kiêng, hoặc chán ăn tâm thần; tuy nhiên,những tình trạng như vậy không nên kết luận ngay là vô kinh khi không khám thực thể đầy đủ hoặc đánh giá về mặt nội tiết (xem phần giảm năng tuyến yên).

B. Tăng androgen (FSH thấp hoặc bình thường)

Tăng quá mức testosteron có thể do u tuyến thượng thận hoặc do phì đại tuyến thượng thận do thiếu hụt enzym tạo steroid như thiếu hụt P450c21 hoặc thiếu hụt P450c11 (tăng huyết áp). Khối u buồng trứng hoặc buồng trứng đa nang có thể tăng tiết testosteron. Các steroid tạo androgen cũng có thể gây hội chứng này.

C. Các nguyên nhân buồng trứng (FSH tăng cao)

Loạn phát triển gen sinh dục (hội chứng Turner và những biến thể- xem dưới đây) là nguyên nhân vô kinh tiên phát hay gặp. Suy giảm chức năng buồng trứng do tự miễn là nguyên nhân phổ biến. Thiếu hụt các men sinh streroid buồng trứng ít gặp là các nguyên nhân của giảm năng sinh dục tiên phát không xuất hiện nam tính hóa: thiếu hụt 3β- hydroxy steroid hydrogenase (suy thượng thận và 17- hydroprogesteron huyết thanh thấp) và thiếu hụt P450c17 (biểu hiện tăng huyết áp và giảm kali máu khi tăng 17- hydroprogesteron huyết thanh). Thiếu hụt hoạt tính P450 arom gây ra giảm năng sinh dục ở phụ nữ có buồng trứng đa nang, vóc người cao, loãng xương và nam hóa.

D. Hiện tượng lưỡng tính giả (LH tăng cao)

Thiếu hụt men tổng hợp testosteron gây ra kiểu hình nữ giới chưa trưởng thành về sinh dục và có vô kinh tiên phát. Có sự kháng androgen hoàn toàn (nữ giới hóa tinh hoàn) biểu hiện như người phụ nữ trẻ có kiểu hình không

có lông ở bộ phân sinh dục nhưng sự phát triển vú bình thường và vô kinh tiên phát. Trong cả hai trường hợp, không có tử cung và tinh hoàn trong ổ bụng hoặc tinh hoàn ẩn. Những bệnh nhân có tinh hoàn trong ổ bụng phải được mổ. Những bệnh nhân như vậy phải được điều trị như bình thường nhưng những phụ nữ này vẫn vô sinh và giảm năng sinh dục.

E. Các nguyên nhân tử cung (FSH bình thường)

Không có tử cung bẩm sinh hoặc hình thể bất thường của tử cung có thể là do vô kinh tiên phát, hoặc bệnh màng trong tử cung (không đáp ứng hoặc lạc chỗ). Màng trinh không thủng là lý do gây không có kinh nguyệt.

F. Phụ nữ có thai (hCG tăng)

Thai nghén có thể là nguyên nhân vô kinh tiên phát, thậm chí khi bệnh nhân phủ nhận có hoạt động tình dục.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân bị vô kinh tiên phát đòi hỏi phải hỏi tiền sử và thăm khám thực thể tìm ra những triệu chứng đáng lưu ý dưới đây. Đau đầu hoặc thị trường bất thường chỉ ra u tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Có thể có các dấu hiệu của thai nghén, huyết áp bất thường, trứng cá và rậm lông.

Hình thể ngắn có thể xem như có liên quan đến thiếu hụt hormon tuyến yên và tuyến giáp. Hình thể ngắn cùng với biểu hiện loạn sản gen sinh dục chỉ ra hội chứng Turner (xem dưới). Thử nghiệm khứu giác để phát hiện hội chứng Kallman. Béo phì và hình thể ngắn có thể là dấu hiệu của hội chứng Cushing. Hình thể cao có thể là do dạng hoạn hoặc khổng lồ. Rậm lông hoặc nam tính hóa gợi ý tăng quá mức testosteron.

Cần thăm khám ngoài vùng chậu kết hợp thăm khám trực tràng để đánh giá tình trạng mở màng trinh và có tử cung.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trước hết đánh giá các hormon trong máu: FSH, LH, PRL, testosteron, TSH, T_4 tự do và hCG. Các bệnh nhân có hiện tượng nam hóa hoặc tăng huyết áp cần làm các xét nghiệm điện giải huyết thanh và đánh giá hormon

sâu hơn. Các cô gái có FSH và LH bình thường, thấp, đặc biệt tăng PRL cần được đánh giá bằng phương pháp chụp cộng hưởng từ vùng dưới đồi và tuyến yên. Các cô gái có tử cung bình thường và FSH cao không có các triệu chứng kinh điển của hội chứng Turner cần xác định kiểu gen để chẩn đoán thể khảm nhiễm sắc thể X.

Điều trị

Điều trị vô kinh tiên phát là điều trị trực tiếp nguyên nhân. Nhiều cô gái bị giảm năng sinh dục lâu được điều trị bằng liệu pháp thay thế estrogen (xem dưới đây).

VÔ KINH THỨ PHÁT

Xác định vô kinh thứ phát khi không có kinh trong ba tháng liên tục ở người phụ nữ trước đó vẫn có kinh.

Nguyên nhân

Những nguyên nhân vô kinh thứ phát bao gồm:

A. Phụ nữ có thai (hCG tăng)

Có thai là nguyên nhân hay gặp nhất gây vô kinh thứ phát ở phụ nữ đang độ tuổi sinh con. Chẩn đoán phân biệt bao gồm sự tăng tiết lạc chỗ ít gặp hCG do ung thư rau hoặc ung thư biểu mô phế quản.

B. Các nguyên nhân tuyến yên- vùng dưới đồi (FSH bình thường hoặc thấp)

Tăng prolactin do bất kỳ nguyên nhân gì (xem phần tăng prolactin máu) gây vô kinh. U tuyến yên hoặc các tổn thương khác gây suy tuyến yên. Sự tăng glucocorticoid do mọi nguyên nhân gây giảm gonadotropin. Bệnh nhân có biểu hiện suy thượng thận cần làm xét nghiệm kích thích cosyntropin (xem phần suy thượng thận).

Vô kinh vùng dưới đồi thứ phát có thể do các stress trong cuộc sống như kỳ thi ở trường học hoặc bỏ nhà. Những người phụ nữ này, thường có tiền sử phát triển giới tính bình thường và kinh nguyệt không đều từ khi có kinh nguyệt. Vô kinh có thể xảy ra do chế độ ăn kiêng quá nghiêm ngặt, tập luyện quá sức, tổn thương cơ quan hoặc chán ăn tâm thần.

Khi đó không nên kết luận là vô kinh ngay khi chưa khám lâm sàng và làm các xét nghiệm đầy đủ. Các phụ nữ trẻ có các kết quả đánh giá và làm xét nghiệm ức chế tiết prolactin mà bình thường thì có bài tiết gonadotropin không theo chu kỳ do không phóng noãn. Những phụ nữ như vậy có thể tự hồi phục nhưng cần phải đánh giá thường xuyên bằng cách làm xét nghiệm ức chế bài tiết prolactin 3 tháng một để phát hiện mất ảnh hưởng của estrogen.

C. Tăng androgen (FSH thấp hoặc bình thường)

Testosteron huyết thanh tăng cao có thể gây ra rậm lông, nam hóa và vô kinh. Nguyên nhân điển hình là buồng trứng đa nang hoặc ít gặp hơn là thiếu hụt P450c21 tuyến thượng thận. Nguyên nhân ít gặp hơn bao gồm u ác tính buồng trứng hoặc thượng thận tiết ACTH lạc chỗ do u ác tính và bệnh Cushing. Các steroid đồng hóa cũng gây vô kinh.

D. Các nguyên nhân tử cung (FSH bình thường)

Nhiễm trùng tử cung hay gặp sau đẻ hoặc D và C nhưng có thể xảy ra một cách tự phát. Viêm nội mạc tử cung do lao hoặc do sán lá nếu bệnh nhân ở khu vực có dịch lưu hành. Viêm nội mạc có thể gây nên vô kinh (hội chứng Asherman). Những phụ nữ này điển hình tiếp tục có biểu hiện tiền kinh nguyệt hàng tháng. Ảnh hưởng estrogen trên âm đạo bình thường. Chẩn đoán và điều trị tốt nhất phải dựa vào kiểm tra bằng soi tử cung phát hiện viêm nội mạc và phá hủy dính buồng tử cung. Đặt catheter Foley nhỏ ở bên trái buồng tử cung trong 1 tuần để đưa kháng sinh vào. Sau hai tháng lấy catheter ra và đặt dụng cụ tránh thai. Dùng progestin và estrogen theo chu kỳ sẽ làm nội mạc tử cung phát triển. Sau khi điều trị như vậy, kinh nguyệt thường trở lại và có thể có khả năng sinh sản, nhưng thường xảy ra sẩy thai tự phát và những biến chứng thai nghén khác.

E. Suy buồng trứng sớm (FSH tăng cao)

Điều này nhắc đến giảm năng sinh dục xảy ra trước tuổi 40. Tỷ lệ gặp 1% ở phụ nữ; gần 30% những trường hợp như vậy do cơ chế tự miễn dịch tác động lên buồng trứng. Khoảng 8% các trường hợp này do khảm nhiễm sắc thể X. Những nguyên nhân khác bao gồm phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng hai bên, điều trị tia xạ những khối u ác tính vùng chậu và điều trị hóa chất. Những người phụ nữ trải qua phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng có xu hướng suy buồng trứng sớm thậm chí để lại buồng trứng nguyên vẹn. Rối loạn

trương lực cơ, galactose máu và viêm buồng trứng do bị quai bị cũng là nguyên nhân gây nên suy buồng trứng sớm. Những trường hợp khác có thể có tính chất gia đình hoặc vô căn. Suy buồng trứng thường khó hồi phục. Điều trị hiện nay gồm liệu pháp thay thế estrogen kết hợp progestin nếu vẫn có tử cung.

F. Thời kỳ mãn kinh (FSH tăng cao)

"Hội chứng tắt dục" được định nghĩa như là thời kỳ giảm sinh lý tự nhiên chức năng buồng trứng, xảy ra trong khoảng 10 năm. Đến tuổi 40 các nang trứng còn lại ít nhạy cảm với gonadotropin. FSH tăng là cần thiết kích thích bài tiết estradiol. Estradiol thấp hơn và không phóng noãn đều đặn có xu hướng gây ra rong kinh (chảy máu tử cung do rối loạn chức năng). Khả năng sinh sản giảm dần. Biểu hiện tâm thần bao gồm trầm cảm hoặc kích thích. Các phụ nữ này có thể mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu, giảm tình dục hoặc có triệu chứng khớp. Tình trạng vận mạch không ổn định (bừng nóng) gặp 80% trong số các bệnh nhân, kéo dài từ vài giây đến vài phút. Bừng nóng nặng nhất vào ban đêm hoặc có thể do các sang chấn tâm lý. Một số bệnh nhân nữ tiếp tục có kinh trong nhiều tháng mặc dù có biểu hiện thiếu hụt estrogen. Bổ sung estrogen sẽ làm giảm các triệu chứng toàn thân.

Thời kỳ mãn kinh được định nghĩa như là giai đoạn cuối của biểu hiện có kinh nguyệt tự nhiên. Đây là chẩn đoán hồi cứu, thường xảy ra sau 6 tháng không có kinh nguyệt. Tuổi mãn kinh bình thường của phụ nữ Mỹ từ 48- 55 và tuổi trung bình là 51,5 năm. Estradiol giảm và estrogen còn lại sau khi mãn kinh là estron, chủ yếu do quá trình thơm hóa ngoại vi của androstenedion tuyến thượng thận. Việc sản xuất các estron ngoại vi như vậy được tăng cường do béo phì và bệnh gan. Mỗi một người khác nhau về lượng estron giải thích một phần tại sao các triệu chứng có thể nhẹ ở một số phụ nữ nhưng rất nặng ở những người phụ nữ khác. Các triệu chứng cấp tính của thiếu hụt estrogen có xu hướng giảm đi về mức độ trong vài năm sau thời kỳ mãn kinh. Tuy nhiên, 35% phụ nữ có các biểu hiện này kéo dài hơn 5 năm. Biểu hiện muộn của thiếu hụt estrogen là teo tử cung, phần phụ với khô âm đạo, giao hợp đau, và rối loạn tiểu tiện, khó đái, đái nhiều lần và đái không kiềm chế. Tăng hủy xương làm tăng nguy cơ loãng xương và gãy xương. Da trở nên nhăn nheo hơn; tăng tỷ lệ cholesterol LDL: HDL gây tăng nguy cơ xơ cứng động mạch.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tất cả các phụ nữ bị vô kinh phải được khai thác tiền sử và thăm khám thực thể đầy đủ. Buồn nôn và phát triển tuyến sữa là triệu chứng điển hình của có thai sớm. Biểu hiện bốc hoả hay gặp khi suy buồng trứng. Đau đầu và thị trường bất thường có thể thấy ở bệnh nhân u tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Cần đánh giá biểu hiện đái nhiều và khát nhiều. Đái tháo nhạt có thể do tổn thương vùng dưới đồi. Bướu giáp có thể do cường giáp. Sút cân, ỉa chảy hoặc sạm da có thể do suy thượng thận. Sút cân làm thay đổi hình thể có thể do chán ăn tâm thần, phải thăm khám vú cẩn thận để phát hiện chảy sữa, một dấu hiệu của tăng prolactinmáu. Rậm lông và nam hóa có thể là biểu hiện tăng androgen. Biểu hiện tăng corticoid (ví dụ yếu cơ, thay đổi tâm thần, tăng huyết áp, béo phì trung tâm, rậm lông, da mỏng, bầm máu) có thể do nghiện rượu hoặc hội chứng Cushing. To đầu chi hoặc chứng khổng lồ có thể do u tuyến yên. Phải đánh giá các triệu chứng bệnh lý của các cơ quan khác (như xơ gan, suy thận). Các thuốc khác có thể gây tăng prolactin và gây vô kinh (xem phần tăng prolactin máu). Thấy các vết chích trên cơ thể bệnh nhân chứng tỏ bệnh nhân nghiện ma túy hoặc amphetamin.

Thăm khám vùng khung chậu cẩn thận để kiểm tra sự phát triển tử cung và phần phụ và làm phiến đồ âm đạo và pap để đánh giá ảnh hưởng của estrogen. Hàng loạt những sang chấn trong cuộc sống, tập luyện quá mức và chế độ ăn kiêng quá mức sẽ dẫn tới vô kinh mà không tìm thấy nguyên nhân khác.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Do có thai là nguyên nhân hay gặp nhất gây vô kinh nên tất cả phụ nữ ở tuổi sinh đẻ bị vô kinh phải làm xét nghiệm phát hiện hCG trong nước tiểu ngay. hCG tăng cao nghĩ tới là có thai; xét nghiệm hCG âm tính giả có thể gặp nhưng hiếm gặp do tiết hCG lạc chỗ như ung thư rau hoặc ung thư phế quản. Những phụ nữ do tiệt HCG lạc chỗ như không tăng hCG cần phải làm thêm xét nghiệm PRL, FSH, LH, TSH và kali máu. Tăng prolactin máu hoặc suy tuyến yên (không phát hiện được nguyên nhân, xem phần suy tuyến yên) cần phải làm MRI tuyến yên. Xét nghiệm thường qui chức năng gan và chức năng thận (ví dụ urê, creatinin, bilirubin, phosphatase kiềm và ALT).

Ở bệnh nhân rậm lông và nam hóa cần phải làm testosteron huyết thanh. Bệnh nhân có biểu hiện cường cortisol thì dùng 1 mg dexamethazone làm xét nghiệm ức chế để sàng lọc chẩn đoán ban đầu. Phụ nữ không có thai không có bất kỳ xét nghiệm nào bất thường thì dùng progrestin trong 10 ngày (ví dụ medroxyprogeseron acetat, 10 mg/ngày), không có kinh nguyệt chắc chắn do thiếu estrogen hoặc tử cung bất thường.

Điều trị

Điều trị vô kinh thứ phát là điều trị trực tiếp nguyên nhân. Liệu pháp điều trị giảm năng sinh dục là liệu pháp thay thế estrogen (xem dưới đây). Liều estrogen điều trị triệu chứng toàn thân do các triệu chứng vận mạch đôi khi cao hơn liều thay thế sinh lý. Nếu liệu pháp thay thế bị giảm hoặc có chống chỉ định thì có thể điều trị giảm triệu chứng bốc hỏa bằng medroxyprogesteron acetat hoặc clonidin. Tamoxifen, một thuốc kháng estrogen dùng để điều trị ung thư vú có thể dùng để bảo vệ xương nhưng không giảm triệu chứng bốc hỏa. Điều trị hoặc dự phòng loãng xương thời kỳ sau mãn kinh bằng bisphosphonat như alendronat (xem phần loãng xương) là một lựa chọn khác.

Liệu pháp thay thế estrogen

Mục đích thay thế estrogen bao gồm:

1. Thay thế estrogen đủ để dự phòng loãng xương.
2. Hồi phục kinh nguyệt khi bệnh nhân có nguyên nhân tâm lý.
3. Giảm biểu hiện thiếu hụt estrogen như nóng bừng, thay đổi tâm trạng, khô âm đạo, đái không tự chủ và nếp nhăn da.
4. Tăng lipid có lợi trong huyết thanh, giảm nguy cơ bệnh tim mạch.
5. Có thể giảm nguy cơ bệnh Alzheimer và ung thư đại tràng, ung thư phổi.

Liệu pháp thay thế estrogen nên bắt đầu khi vừa mắc giảm năng sinh dục. Tuy nhiên, không cần thiết điều trị cho tất cả các trường hợp, đặc biệt là vô kinh hay kinh nguyệt không đều. Các bệnh nhân có kinh nguyệt bình thường sau một thời gian ngắn điều trị bằng medroxyprogesteron acetat (xem dưới đây) có thể có kinh nguyệt từng 1- 3 tháng.

Những phụ nữ bị cắt buồng trứng cần được điều trị bằng estrogen kết hợp, liều thường là 0,625- 1,25 hàng ngày hoặc theo chu kỳ ngày 1- 25 theo tháng, liều 0,3mg/ngày sẽ làm ngừng sự mất xương mà không có nguyên

nhân, tăng sản nội mạc tử cung. Các chế phẩm estrogen uống thay thế bao gồm ethinyl estradiol (20 hoặc 50μg) và estradiol (0,5; 1 hoặc 2 mg). Có thể sử dụng estradiol dưới dạng miếng dán (0,05 hoặc 0,1 mg) 2 lần một tuần. Chế phẩm estrogen tiêm bắp bao gồm estradiol cypionat tan trong dầu (5mg/ml, 1- 5 mg, 3- 4 tuần một lần) và estradiol valerat (10, 20 hoặc 40 mg/ml, 10- 20 mg 3- 4 tuần một lần).

Những phụ nữ có tử cung nguyên vẹn có thể điều trị bằng estrogen (như ở trên) nhưng cũng phải được dùng progestin để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung do estrogen. Bệnh nhân điều trị bằng estrogen đơn độc (estrogen kết hợp 0,625 mg/ngày hoặc nhiều hơn) có nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung gấp 10 lần so với bệnh nhân không điều trị. Tuy nhiên, điều trị hàng ngày bằng estrogen kết hợp với progestin giảm nguy cơ, thấp hơn so với bệnh nhân không điều trị. Loại progestin được lựa chọn là medroxyprogesteron acetat. Dùng medroxyprogesteron acetat (5- 10 mg/ngày) từ ngày 16- 25 trong tháng; estrogen kết hợp 0,625- 1,25 mg hàng ngày từ ngày 1- 25 trong tháng. Dùng medroxyprogesteron 2,5- 5 mg hàng ngày kết hợp với estrogen, xu hướng này gây kinh nguyệt ít không đều khoảng 4 tháng, nhưng có ra máu sau đó thường ngừng cho đến 1 năm và họ sẽ không phàn nàn gì về kinh nguyệt nữa. Lựa chọn khác là estrogen hàng ngày kết hợp medroxyprogesteron 5 mg/ngày trong 10 ngày hàng tháng. Khi chảy máu bất thường tiếp tục xảy ra thì cần phải thăm khám vùng hố chậu; sinh thiết màng trong tử cung bằng kỹ thuật hút Vibra. Những phác đồ điều trị này có thể dùng cho bệnh nhân và có đáp ứng.

Liệu pháp thay thế estrogen trong thời gian dài sẽ giảm một cách có ý nghĩa tỷ lệ tử vong chung của phụ nữ mãn kinh, chủ yếu là giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Lipoprotein gây vữa mạch giảm khi điều trị thay thế bằng estrogen, có hoặc không có điều trị medroxyprogesteron hàng ngày hoặc theo chu kỳ. Sự cải thiện trong mức cholesterol HDL là cao nhất với estrogen đơn độc nhưng cũng gặp trong dùng kết hợp với progestin. Điều trị bằng progestin có chu kỳ được coi có tác dụng làm tăng HDL hơn so với điều trị progestin hàng ngày. Medroxyprogesteron acetat có ích hơn hầu hết các progestin khác mà có ít ảnh hưởng bất lợi lên cholesterol HDL, dù micron hoá progesteron có thể tốt hơn medroxyprogesteron acetat.

Ảnh hưởng của liệu pháp thay thế bằng estrogen trong thời gian dài đối với nguy cơ ung thư vú còn đang bàn cãi. Nguy cơ thực sự chẩn đoán ung

thư vú có thể giảm đi khoảng 3% trong số các phụ nữ dùng estrogen thay thế trong 10 năm hoặc lâu hơn; tuy nhiên tỷ lệ tử vong do ung thư vú không giảm đi. Nghiên cứu sức khỏe y tá điều dưỡng cho thấy có tăng nguy cơ ung thư vú nhưng chỉ đối với những phụ nữ dùng rượu. Nghiên cứu sức khỏe phụ nữ Iowa cho thấy nguy cơ giảm ung thư vú ở phụ nữ áp dụng liệu pháp thay thế estrogen có uống hơn 30 ml rượu hàng tuần. Một vài nghiên cứu hồi cứu lớn khác cho thấy không có tăng nguy cơ ung thư vú khi điều trị thay thế estrogen. Nguy cơ ung thư vú không tăng ở những người sử dụng estrogen thay thế, những người có bệnh vú lành tính hay tiền sử gia đình có ung thư vú. Nguy cơ tăng ung thư vú là nhỏ so với việc giảm nhiều tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch và gãy xương háng, khi dùng estrogen thay thế. Những nghiên cứu cho thấy các phụ nữ điều trị estrogen thay thế sẽ giảm tỷ lệ mắc bệnh Alzheimer và tỷ lệ thấp mắc ung thư phổi và đại tràng.

Chống chỉ định tương đối điều trị estrogen thay thế là ung thư vú, u sắc tố, các bệnh có co giật và u lớn tuyến yên.

Tác dụng phụ của liệu pháp thay thế estrogen bao gồm tăng cân, phù và vú nhạy cảm đau. Tăng huyết áp nói chung ít gặp. So với dùng thuốc tránh thai uống, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch thấp khi dùng estrogen uống. Điều trị estrogen uống gây nên tăng triglycerid máu, đặc biệt ở bệnh nhân có tăng lipid máu trước đó, hiếm gặp viêm tụy. Dùng estrogen dán trên da ít gây tăng triglycerid.

Những phụ nữ giảm năng sinh dục thường giảm tiết androgen buồng trứng. Điều này dẫn tới bốc hỏa, mất khả năng tình dục và lông bộ phận sinh dục, teo cơ và loãng xương. Những bệnh nhân này được điều trị bằng methyltestosteron liều thấp phối hợp với estrogen kết hợp (ví dụ estratest). Viên thuốc chứa 1,25mg estrogen kết hợp với 2,5mg methyltestosteron hoặc 0,625 mg estrogen kết hợp với 1,25 mg methyltestosteron. Estratest thường được bắt đầu điều trị ít nhất 2 ngày/lần, những ngày thay thế dùng estrogen chuẩn (xem trên). Có thể điều trị theo chu kỳ với liều thấp mà kiểm soát được các triệu chứng. Với liều thấp như vậy ít có tác dụng phụ nhưng có thể bao gồm buồn nôn, tăng hồng cầu, thay đổi tinh thần, dị cảm, rối loạn điện giải và tăng tác dụng của điều trị chống đông. Việc giảm HDL cholestrol có thể phủ nhận lợi ích làm giảm tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch do điều trị bằng estrogen thay thế. Vàng da ứ mật và tăng men gan ít gặp.

U tế bào gan và viêm gan xuất huyết là biến chứng ít gặp khi dùng androgen uống với liều cao, không gặp khi dùng với liều thấp. Tác dụng phụ khi điều trị androgen quá mức bao gồm rậm lông và nam hóa. Không dùng androgen cho phụ nữ bị bệnh gan hoặc đang có thai hoặc đang cho con bú.

Tác nhân điều biến receptor estrogen (SERMS- ví dụ raloxifen, Evista) được lựa chọn để thay thế estrogen cho phụ nữ bị giảm năng tuyến nội tiết có nguy cơ loãng xương mà không dùng được estrogen do có các chống chỉ định như u vú hoặc u tử cung hoặc do tác dụng phụ. Raloxifen không làm giảm biểu hiện bốc hỏa, khô âm đạo, nếp nhăn da hoặc teo tuyến vú. Không giống estrogen, thuốc này không giảm việc hình thành mảng vữa mạch vành. Tuy nhiên, với liều 60 mg/ngày uống, ức chế mất xương mà không có ảnh hưởng kích thích lên tuyến vú và màng trong tử cung. Do raloxifen có thể nguy cơ gây nghẽn mạch huyết khối máu do vậy không nên sử dụng cho những phụ nữ nằm tại chỗ lâu ngày dễ bị huyết khối. Ngược với dùng estrogen thay thế dùng kèm với progesteron không cần thiết và thuốc không làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú.

HỘI CHỨNG TURNER

(Loạn phát triển sinh dục)

Hội chứng Turner là do rối loạn nhiễm sắc thể với giảm năng sinh dục tiên phát, hình thể ngắn và dị dạng kiểu hình khác. Hội chứng này là nguyên nhân thường gặp của vô kinh nguyên phát. Bệnh nhân có hội chứng kinh điển là thiếu một trong hai NST X và có kiểu nhân là 45, XO.

Hội chứng Turner điển hình

(Loạn phát triển sinh dục 45, XO)

Đặc tính của hội chứng Turner (xem bảng 9-15) là đa dạng và có thể khó phát hiện thể khảm ở các cô gái. Biểu hiện điển hình ở người lớn bao gồm hình thể ngắn giảm năng sinh dục, cổ có ụ (webbed neck), vòm miệng cao, núm vú xa nhau, tăng huyết áp, những bất thường về thận. Hợp tử 45, XO gặp 0,8% trong số các bào thai và dẫn đến những bất thường về NST phổ biến nhất ở người. Dưới 3% những hợp tử này sống sót với tỷ lệ hội chứng Turner là 1: 10 000 trẻ sơ sinh nam.

Các trẻ gái có hội chứng Turner được chẩn đoán khi sinh do chúng có xu hướng bé và có thể thấy phù bạch huyết nặng. Chẩn đoán đối với trẻ lớn khi có biểu hiện hình thể ngắn, hormon tăng trưởng và somatomedin bình thường. Giảm năng sinh dục biểu hiện "trì hoãn tuổi thành niên". Chẩn đoán giảm năng sinh dục tiên phát khi có FSH và LH cao, kiểu nhân 46, XO (hoặc những bất thường NST X hoặc thể khảm).

Điều trị hình thể ngắn bằng cách tiêm hàng ngày hormon tăng trưởng (0,1 đơn vị/kg/ngày) cộng thêm androgen (oxandrolon) trong ít nhất 4 năm trước khi sự cốt hóa đầu xương làm tăng chiều cao trung bình 10,3 cm và đạt tới chiều cao dự định 144,2 cm. Sau 12 tuổi, bắt đầu điều trị bằng estrogen kết hợp liều thấp (0,3 mg) hoặc ethinyl estradiol (5μg) từ ngày 1- 21 trong tháng. Khi sự phát triển ngừng lại, điều trị estrogen kết hợp 0,625 - 1,25 mg hoặc ethinylestradiol từ ngày 1- 25 trong tháng; dùng thêm medroxy-progesteron acetat 5 mg từ ngày 16- 25 hàng tháng để có kinh nguyệt.

Những phụ nữ có hội chứng Turner giảm tuổi thọ trung bình do tăng nguy cơ đái tháo (typ I và II), tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và loãng xương. Sự thận trọng trong chẩn đoán và điều trị các tình trạng này làm giảm nguy cơ bệnh tim do thiếu máu, đột quị và gãy xương. Cần khám mắt hàng năm và đánh giá tuyến giáp định kỳ.

Các thể khác của hội chứng Turner

A. Kiểu nhân 46, X (NST X bất bình thường)

Sự bất bình thường hoặc sự mất một số gen trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể X gây ra tầm vóc thấp, và các dấu hiệu khác của hội chứng Turner; bệnh nhân có một số đặc tính sinh dục, thậm chí có thể sinh nở được.

Hội chứng Turner có thể di truyền từ người mẹ cho con gái. Bào thai của người mẹ bị hội chứng Turner có nguy cơ cao chứa 3 nhiễm sắc thể 21. Sự bất thường hoặc sự mất các gen khác trên cả cánh ngắn và cánh dài của nhiễm sắc thể X có thể gây ra loạn phát triển sinh dục và một số triệu chứng khác.

B. Thể khảm 45,XO / 46,XX

Đây là một thể biến đổi của hội chứng Turner. Các trẻ gái này có khuynh hướng cao hơn và có chức năng sinh dục nhiều hơn, đồng thời có ít các biểu hiện của hội chứng Turner hơn.

C. Các thể khác

Thể khảm 45,XO / 46,XY có thể có vài biểu hiện của hội chứng Turner. Bệnh nhân có thể có cơ quan sinh dục ngoài không rõ ràng hoặc vô sinh nam với kiểu hình khác bình thường.

Bảng 9-15. Các biểu hiện của hội chứng Turner

Tầm vóc thấp bé

Vẻ mặt đặc trưng:

- Sa mi
- Hàm nhỏ
- Tai thấp
- Nếp quạt mi mắt

Nhi tính do loạn sản sinh dục

Cổ có ụ (40%)

Tóc mọc thấp

Vòm miệng cao

Cẳng tay cong ra

Ngón tay thứ tư ngắn (50%)

Phù bạch huyết ở tay và chân (30%)

Hai núm vú xa nhau giảm sản.

Tăng độ cong của móng tay, móng chân

Hình thành u sùi sắc tố nhiễm nevi

Viêm tai giữa tái diễn

Bất thường ở thận (60%)

- Thận móng ngựa
- Thận ứ nước

Tăng huyết áp (vô căn hoặc do bệnh thận và hẹp động mạch)

Chảy máu tiêu hóa do giãn mạch của hệ tiêu hóa (hiếm)

Giảm nhìn xa, giảm khả năng định hướng, giảm khả năng lập luận chính xác.

Bất thường tim mạch

- Hẹp lỗ động mạch chủ
- Hẹp động mạch chủ
- Van động mạch chủ hai lá
- Đứt động mạch chủ do hẹp và hoại tử lớp áo giữa của động mạch (hiếm).

Các bệnh kết hợp khác

- Béo phì
- Đái tháo đường (typ I và II)
- Rối loạn mỡ máu
- Tăng acid uric máu
- Viêm tuyến giáp Hashimoto
- Thiếu toan dịch vị
- Đục thủy tinh thể, đục giác mạc
- U nguyên bào thần kinh (1%).
- Viêm khớp dạng thấp
- Bệnh viêm ruột

ĐA U TUYẾN NỘI TIẾT
(Multiple endocrine neoplasia- MEN)

Có vài hội chứng của tổn thương nhiều tuyến nội tiết được mô tả trong bảng 9-16.

MEN 1 (Hội chứng Wermer)

Hội chứng của nhiều tuyến nội tiết thường gặp nhất là đa u tuyến nội tiết typ 1 (MEN 1). Trong hội chứng này, những thay đổi về sinh hóa đã có từ 14- 18 tuổi nhưng triệu chứng lâm sàng thường biểu hiện ở tuổi 40. **Cường cận giáp** xuất hiện trên 80% các bệnh nhân; biểu hiện gồm tăng calci máu và thường có tăng sản hoặc adenom của tuyến cận giáp. **U tế bào đảo tụy** chiếm 75% các bệnh nhân; trong đó, u tiết gastrin (gastrinome) là loại thường gặp nhất gây tăng acid của dạ dày tạo nhiều ổ loét và ỉa chảy (hội chứng Zollinger- Ellison). Cũng có thể gặp các u tiểu đảo tiết insulin và somatostatin hoặc glucagon. **Các adenoma tuyến yên** gặp khoảng 60% các bệnh nhân, là các u tiết prolactin, hormon tăng trưởng hoặc ACTH, nhưng thường gặp lại là các u không bài tiết; Các khối u này có thể gây chèn ép tại chỗ và suy tuyến yên. Khoảng 37% các bệnh nhân này có adenom hoặc tăng sản vỏ thượng thận, mà một nửa các trường hợp là tổn thương cả hai bên thượng thận. Chúng thường lành tính và không tiết hormon. Trong 12 bệnh nhân như vậy, có 1 trường hợp ngoại lệ đã phát triển thành ung thư thượng thận nữ hóa và tổn thương này không phụ thuộc vào tuyến yên.

Khối u tuyến yên, tuyến cận giáp và đảo tụy có thể xuất hiện trên cùng một bệnh nhân mặc dù không nhất thiết xuất hiện cùng một thời điểm. Một số cá thể trong cùng một gia đình có những bất thường ngay từ khi còn ít tuổi (trẻ em), trái lại số khác không có biểu hiện lâm sàng cho tới tận khi đã nhiều tuổi. Biểu hiện lâm sàng của MEN typ 1 rất thay đổi vì các khối u tuyến nội tiết có thể tiết nhiều loại hormon khác nhau.

Nhận thấy dòng họ của người bệnh MEN 1 mang một gen đột biến nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể 11 (11q13), gây các biểu hiện kiểu hình theo kiểu di truyền trội. Có thể phân tích liên kết di truyền để xác định xem các thành viên nào khác trong gia đình sẽ có biểu hiện của hội chứng này và cho họ những lời khuyên về di truyền học, đồng thời tránh được các xét nghiệm không cần thiết cho những cá thể không mang bệnh.

Chẩn đoán phân biệt MEN 1 với các khối u lẻ tẻ hoặc khối u mang tính gia đình của tuyến yên, tuyến cận giáp và đảo tụy. Tăng calci máu do bất kỳ nguyên nhân nào cũng có thể gây ra các triệu chứng tiêu hóa và làm tăng nồng độ gastin, kích thích phát triển u tiết gastrin. Điều trị các triệu chứng dạ dày ruột bằng ức chế H_2 hoặc metoclopramid gây tăng prolactin máu, kích thích phát triển u tuyến yên tiết prolactin.

Điều trị ngoại khoa với cường cận giáp trong MEN 1 có thể giảm bệnh thời gian dài nhưng hay tái phát. Cắt tuyến cận giáp triệt để có thể gây suy cận giáp vĩnh viễn. Vì vậy, thường lựa chọn điều trị nội khoa cường cận giáp trạng bằng nhóm biphosphonat (như alendronat).

MEN 2a (Hội chứng Sipple)

Đây là hội chứng tăng bài tiết hormon của nhiều tuyến xuất hiện một cách lẻ tẻ và cũng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Trong bệnh cảnh MEN 2a, trên 90% bệnh nhân có **ung thư tủy giáp trạng**; 20- 50% bệnh nhân có cường cận giáp trạng do tăng sản hoặc nhiều adenom cận giáp (trên 70% các trường hợp); 20- 35% bệnh nhân có **u tế bào ưa crôm** và thường là u cả hai bên; hoặc có bệnh Hirschsprung. Ung thư tủy giáp xâm lấn từ nhẹ đến trung bình và nếu nằm trong hội chứng mang tính gia đình thì thường xảy ra ở lứa tuổi 30 đến 40, còn nếu là các trường hợp lẻ tẻ thì thường xuất hiện vào khoảng 60 tuổi.

Anh chị em hoặc con cái của người bệnh MEN 2a nên làm thử nghiệm di truyền để xác định xem họ có mang đột biến của gen tiền ung thư RET không và gặp khoảng 98%. Biểu hiện đột biến này không hoàn toàn và khoảng 30% trong số họ không bao giờ có biểu hiện khối u nội tiết. Các bệnh nhân có thể được định lượng calcitonin huyết thanh chu kỳ sau khi kích thích bằng pentagastrin để phát hiện sớm ung thư tủy giáp. Dùng pentagastrin liều 0,5μg/kg tiêm tĩnh mạch trên 15 giây, sau đó lấy máu định lượng calcitonin vào các thời điểm 1phút 30 giây - 5 phút và 10 phút. Nếu nồng độ calcitonin đỉnh vượt quá 190 pg/ml ở nam và trên 80 pg/ml ở nữ thì bệnh nhân đó có ung thư tủy giáp tiềm ẩn. Bệnh nhân cũng có thể được sàng lọc bằng thử nghiệm với omeprazol: uống 20 mg omeprazol 3 lần/ngày trong 3 ngày, sau đó lấy máu định lượng calcitonin. Nếu calcitonin máu cũng tăng lên như tiêu chuẩn như thử nghiệm pentagastrin ở trên thì người đó có ung thư tủy

giáp. Bệnh nhân có đột biến RET hoặc các thử nghiệm kích thích bất thường được khuyên phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ sau khi đã sàng lọc tìm u tế bào ưa crôm tiềm tàng.

MEN 2b

Bệnh nhân MEN 2b có hội chứng đặc trưng bằng: u nhầy thần kinh (trên 90% có môi dầy, lưỡi to ra và tạng người giống Marfan), u tế bào ưa crôm (60%) và ung thư tủy giáp (80%) là loại ung thư rất xâm lấn. Bệnh nhân cũng có những bất thường về ruột (75%), bất thường về xương (87%) và dậy thì muộn (43%). Ung thư tủy giáp xâm lấn nhiều và có khuynh hướng xuất hiện vào khoảng 30- 40 tuổi. Phẫu thuật cắt tuyến giáp dự phòng được khuyên làm cho các bệnh nhân có u nhầy thần kinh và cho các thành viên khác trong gia đình cũng có hội chứng này hoặc có mang đột biến tiềnung thư RET sau khi đã làm thử nghiệm sàng lọc với u tế bào ưa crôm.

Bảng 9-16. Hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN)[1]

	MEN 1	MEN 2a	MEN 2b
Cách gọi khác tương tự	Hội chứng Wermer	Hội chứng Sipple	
Kiểu di truyền	Trội trên NST thường	Trội trên NST thường	Trội trên NST thường
Loại khối u (tỷ lệ)			
U cận giáp	> 80%	50%	hiếm
U tụy	75%		
U tuyến yên	60%		
Ung thư tủy giáp		> 90%	80%
U tế bào ưa crôm		20%	60%
U hạch thần kinh ở ruột và màng nhầy		hiếm	> 90%
U mỡ	thỉnh thoảng		
Adenom vỏ thượng thận	thỉnh thoảng		
Adenom tuyến giáp	thỉnh thoảng		
Carcinoic	thỉnh thoảng		

[1]Trích của Fitzgerald PA (editor). *Handbook of clinical Endocrinology*, 2^{nd} ed. Appleton & Lange, 1992.

SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TRÊN LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng

Cortisol là hormon steroid, được bài tiết một cách bình thường bởi vỏ thượng thận dưới tác dụng của ACTH. Cortisol hoạt động bằng cách gắn với receptor nhân, sau đó tác động lên chất nhiễm sắc để điều hòa biểu hiện gen, gây ảnh hưởng hormon ở toàn cơ thể.

Các chất có hiệu lực tương ứng

Hydrocortison và cortison acetat, tương tự như cortisol, có tác dụng mineralocorticoid; tác dụng này sẽ thái quá nếu dùng liều cao hơn. Các glucocorticoid tổng hợp khác như là prednison, dexamethason và deflazacort (một dẫn xuất oxazolin của prednisolon), có hoạt tính mineralocorticoid tối thiểu. So sánh hiệu lực của các chất với hydrocortison được đưa ra ở bảng 9-17. Các thuốc chống co giật (phenytin, carbamazepin, phenobarbital) làm tăng chuyển hóa của glucocorticoid, trừ hydrocortison làm tác dụng của nó giảm hẳn. Megestrol là một progestin tổng hợp, có hoạt tính glucocorticoid nhẹ. Nếu dùng liều cao để kích thích ăn ngon thì hoạt tính này trở nên có ý nghĩa.

Tác dụng phụ

Điều trị glucocorticoid toàn thân kéo dài gây ra một loạt các tác dụng phụ có thể đe doạ tính mạng. Bệnh nhân nên được thông tin một cách tỉ mỉ về các tác dụng phụ có thể có trong quá trình điều trị bằng glucocorticoid như mất ngủ, thay đổi tính tình, tăng cân, yếu cơ, đái nhiều, sỏi thận, đái tháo đường, giảm hormon giới tính, đôi khi mất kinh ở phụ nữ, nhiễm nấm hoặc nhiễm trùng cơ hội, loãng xương, có thể gẫy xương, hoại tử vô khuẩn xương (nhất là ở khung chậu). Các triệu chứng này có thể biểu hiện nhiều tháng sau điều trị, thậm chí sau dùng một đợt ngắn (xem chương hội chứng Cushing). Dùng biphosphonat đường uống có thể dự phòng được loãng xương. Cần phải lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân như mô tả ở bảng 9-18.

Bảng 9-17. Tác dụng toàn thân và tác dụng tại chỗ của các steroid so với hydrocortison (hydrocortison có hiệu lực =1)

	Tác dụng toàn thân	Tác dụng tại chỗ
Prednison	4 - 5	1 - 2
Fluprednisolon	8 -10	10
Triamcinolon	5	1
Triamcinolone acetoid	5	40
Dexamethason	30 - 120	10
Betamethason	30	5 - 10
Betamethason valerat	...	50 - 150
Metylprednisolon	5	5
Fluocinolon acetonid	...	40 - 100
Flurandrenolon acetonid	...	20 - 50
Fluorometholon	1 - 2	40
Deflazacort	3 - 4	...

Bảng 9- 18. Quản lý các bệnh nhân điều trị glucocorticoid toàn thân[1]

1. Không sử dụng glucocorticoid trừ khi có chỉ định tuyệt đối và nhiều biện pháp bảo vệ đã thất bại.
2. Liều và thời gian sử dụng tối thiểu cho điều trị thỏa đáng.
3. Sàng lọc bệnh lao trước điều trị bằng phản ứng dưới da hoặc X quang ngực.
4. Sàng lọc bệnh đái tháo đường trước điều trị và vào mỗi lần bệnh nhân đến khám. Hướng dẫn bệnh nhân làm xét nghiệm nước tiểu hàng tuần tìm đường niệu.
5. Sàng lọc tăng huyết áp trước điều trị và vào mỗi lần bệnh nhân đến khám.
6. Sàng lọc glocom và đục thủy tinh thể trước điều trị, 3 tháng tiếp theo điều trị và sau đó ít nhất hàng năm.
7. Chuẩn bị tư tưởng cho bệnh nhân và gia đình về các tác dụng phụ có thể xảy ra đối với tính tình, trí nhớ, hoạt động nhận thức. Thông báo cho họ về các tác dụng phụ khác có thể xảy ra, nhất là tăng cân, loãng xương, hoại tử vô khuẩn đầu xương.
8. Thiết lập một chế độ luyện tập thể lực nhiều và chế độ ăn tương ứng cho mỗi bệnh nhân.
9. Dùng calci (1g calci) và vitamin D_3 400- 800 đơn vị/ ngày đường uống. Kiểm tra nước tiểu buổi sáng, thay đổi liều thuốc để giữ lượng calci niệu dưới 30 mg/dl. Nếu bệnh nhân dùng lợi tiểu thiazid, kiểm tra tìm tăng calci máu, và chỉ dùng 500 mg calci/ngày. Cân nhắc dùng biphosphonat như là alendronat (5- 10 mg vào mỗi sáng) hoặc etidronat (dùng chu kỳ 400 mg/ngày trong 2 tuần), sau đó dùng calci uống trong 6 tuần để phòng ngừa loãng xương.

10. Tránh nằm nhiều trên giường vì như vậy sẽ làm yếu cơ tăng lên và xương mất khoáng nhiều hơn. Đi lại sớm sau khi bị gẫy xương.

11. Điều trị suy sinh dục cho cả nam và nữ.

12. Tránh các phẫu thuật nếu có thể được. Dùng vitamin A uống 20000 đơn vị/ ngày trong một tuần có thể làm vết thương liền sẹo tốt nhưng không dùng thuốc này cho người có thai.

13. Tránh các hoạt động có thể gây ngã hoặc chấn thương.

14. Kiểm tra tìm nấm và viêm nhiễm ở da, móng tay móng chân, miệng, âm đạo, trực tràng và điều trị thích hợp.

15. Phòng loét dạ dày bằng cách uống glucocorticoid vào bữa ăn. Nếu dùng với thuốc giảm đau không steroid thì xem xét điều trị dự phòng ổ loét bằng omeprazol 20- 40 mg/ngày. Nếu chỉ dùng glucocorticoid đơn độc thì không cần điều trị dự phòng bằng các thuốc ức chế H_2 hoặc omeprazol. Tránh dùng liều cao các thuốc kháng acid có chứa hydroxid nhôm (nhiều biệt dược phổ biến) vì hydroxid nhôm gắn kết với phosphat và có thể gây ra nhuyễn xương giảm phosphat máu. Nhuyễn xương do nguyên nhân này có thể lẫn với loãng xương do glucocorticoid.

16. Điều trị nhiễm trùng. Chú ý các bệnh ít gặp.

17. Cân kiểm tra hàng ngày, thực hiện chế độ ăn tránh béo phì và nuôi dưỡng tốt nhất.

18. Đo chiều cao thường xuyên để tìm mức độ mất chất khoáng và xẹp đốt sống.

19. Điều trị phù khi có chỉ định.

20. Theo dõi huyết tương xem có hạ kali máu không, nếu có thì điều trị.

21. Đo tỉ trọng xương trước điều trị, sau đó đo định kỳ. Điều trị loãng xương.

22. Tránh hút thuốc lá và uống nhiều rượu.

23. Khi giảm liều, chú ý tìm dấu hiệu suy thượng thận hoặc hội chứng phụ thuộc glucocorticoid.

[1] Trích có sửa đổi của Fitzgerald PA; *handbook of clinical Endocrinology*, 2nd ed. Appleton & Lange, 1992.

Đái tháo đường và hạ đường huyết 10

BS.John H. Karam
BS.Dương Trọng Nghĩa

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Đái tháo đường typ 1:

- Đái nhiều, khát nhiều và sụt cân nhanh chóng kết hợp với ngẫu nhiên phát hiện đường huyết > 200 mg/dl.
- Nhận thấy hơn một lần đường huyết bằng 126 mg/dl hoặc cao hơn sau nhịn đói qua đêm.
- Ceton huyết, ceton niệu, hoặc cả hai.

Đái tháo đường typ 2:

- Phần lớn bệnh nhân trên 40 tuổi và bị béo phì.
- Đái nhiều và khát nhiều. Vào thời điểm được chẩn đoán thì ceton niệu và sụt cân thường chưa thể hiện rõ. Ở phụ nữ biểu hiện đầu tiên có thể là viêm âm đạo do nấm Candida. Nhiều bệnh nhân có ít hoặc không có triệu chứng gì.
- Hơn một lần phát hiện đường huyết bằng hoặc cao hơn 126 mg/dl sau nhịn đói qua đêm. Sau khi uống 75g glucose,giá trị chẩn đoán là 200 mg/dl hoặc kéo dài hơn 2 giờ sau khi uống glucose và ít nhất một lần trong khoảng thời gian từ 0 đến 2 giờ.
- Thường có bệnh kèm theo: tăng huyết áp, tăng lipid máu và vữa xơ động mạch.

Phân loại và bệnh sinh

Đái tháo đường là một hội chứng với rối loạn chuyển hoá và tăng đường huyết không thich hợp hoặc là do giảm bài tiết insulin, hoặc là do cơ thể vừa kháng với insulin vừa bài tiết insulin không thích hợp để bù chỉnh. Hội nghị

quốc tế các chuyên gia trong lĩnh vực này đã khuyến cáo một số thay đổi trong phân loại đái tháo đường gồm những điểm sau:

(1) Các thuật ngữ "đái tháo đường phụ thuộc insulin" và "đái tháo đường không phụ thuộc insulin" và các từ viết tắt của chúng (ĐTĐPT I và ĐTĐKPT I) bị loại bỏ do chúng chủ yếu dựa trên phương diện dược lý hơn là dựa trên việc xem xét nguyên nhân.

(2) Giữ nguyên các thuật ngữ (đái tháo đường typ 1 và typ 2) và sử dụng đánh số kiểu Ả Rập hơn là theo kiểu La Mã do số II có thể nhầm với số 11. Đái tháo đường typ 1 do quá trình tự miễn phá hủy các tế bào B đảo tụy và những bệnh nhân này có khuynh hướng dễ bị nhiễm toan ceton. Đái tháo đường typ 2 là dạng hay gặp hơn và là kết quả của sự kháng insulin, gây ra bởi béo phì nội tạng kèm theo thiếu hụt sự bài tiết bù chỉnh insulin (Bảng 10-1).

A. Đái tháo đường typ 1

Thể bệnh nghiêm trọng này thường hay gây ra chứng nhiễm ceton khi không được điều trị. Bệnh thường xảy ra ở lứa tuổi thanh thiếu niên nhưng đôi khi ở cả người trưởng thành. Đặc biệt họ là những người không béo và những người được phát hiện tăng đường huyết lần đầu tiên ở tuổi trưởng thành. Đây là một rối loạn dị hoá mà trong đó lượng insulin lưu hành thiếu hụt rõ rệt, hàm lượng glucagon huyết tương tăng và tế bào B của tụy không đủ khả năng đáp ứng với những tác nhân kích thích gây tiết insulin. Do đó cần đưa insulin ngoại sinh vào để phục hồi trạng thái dị hóa, phòng ngừa chứng nhiễm ceton, giảm sự tăng glucagon máu và giảm đường huyết.

Tỷ lệ đái tháo đường typ 1 cao nhất ở bán đảo Scandinavia, nơi mà thể bệnh này gặp ở 20% tổng số bệnh nhân đái tháo đường. Tỷ lệ thấp hơn ở nam Âu là 15% và ở Mỹ là 10%, trong khi ở Nhật Bản và Trung Quốc chưa đến 1% trong số bệnh nhân đái tháo đường là đái tháo đường typ 1.

Các kháng nguyên bạch cầu người (HLA) chắc chắn có mối liên quan chặt chẽ với sự phát triển của đái tháo đường typ 1. Khoảng 95% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có gen HLA - DR3 hoặc HLA - DR4 so với 45-50% ở nhóm chứng. Gen HLA - DQ thậm chí còn là dấu hiệu đặc hiệu hơn cho sự mẫn cảm với đái tháo đường typ 1 vì một dạng đặc biệt (HLA-DQw 3.2) được tìm thấy ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có DR 4, trong khi gen "bảo vệ" (HLA - DQw 3.1) thường gặp ở nhóm đối chứng có DR 4. Hơn nữa, các kháng thể kháng tế bào đảo tụy lưu hành được phát hiện ở 85% bệnh nhân làm xét nghiệm trong một vài tuần đầu tiên bị đái tháo đường. Khi làm thử nghiệm

miễn dịch cảm ứng, hầu hết những bệnh nhân này có kháng thể kháng insulin được phát hiện trước khi sử dụng liệu pháp insulin. Phần lớn kháng thể với tế bào đảo tụy kháng trực tiếp acid glutamic decarboxylase là một enzym có 64.000 MW nằm trong tế bào đảo tụy. Hiện nay có các dụng cụ thử nghiệm miễn dịch cho dấu hiệu này ở đái tháo đường typ 1. Những dụng cụ này dễ dàng sàng lọc anh chị em ruột ở những đứa trẻ cũng như ở người lớn có bệnh cảnh không điển hình của typ 2 về nguyên nhân tự miễn dịch của bệnh đái tháo đường ở họ.

Do những đặc tính miễn dịch này mà người ta cho rằng đái tháo đường typ 1 là hậu quả của đợt nhiễm khuẩn hay nhiễm độc ở những người có bẩm tố di truyền xuất hiện đáp ứng tự miễn dịch mạnh hoặc chống lại kháng nguyên tế bào B tụy bị tổn thương hoặc chống lại các phân tử của tế bào B giống với protein của virus (sự bắt chước phân tử). Các yếu tố ngoại lai làm tổn thương chức năng của tế bào B bao gồm: tổn thương gây bởi các virus như quai bị hoặc coxsakie B4, các hoá chất độc hại, hoặc các chất độc hại tế bào và các kháng thể có tính hủy diệt được tiết ra từ các tế bào miễn dịch mẫn cảm. Các gen HLA đặc hiệu có thể làm tăng sự mẫn cảm với virus gây đái tháo đường hoặc có liên quan với những gen gây đáp ứng miễn dịch nhất định. Những gen này hướng bệnh nhân tới đáp ứng miễn dịch có tính huỷ diệt chống lại tế bào đảo tụy của chính bản thân mình (sự tự xâm nhập). Tình trạng tăng đường huyết biến mất nhanh chóng ở những bệnh nhân sử dụng cyclosporin sau khi đái tháo đường typ 1 bắt đầu càng củng cố thêm vai trò của tự miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh.

Bảng 10 - 1. Phân loại lâm sàng hội chứng đái tháo đường vô căn

Typ	Nhiễm ceton	Kháng thể chống tế bào đảo tụy	Mối liên quan với HLA	Điều trị
Typ 1	Có	Có ở thời điểm bắt đầu	Dương tính	Chế độ ăn lành mạnh cân bằng calo và sử dụng insulin nhanh trước bữa ăn cộng với thay thế insulin cơ bản bằng insulin chậm hoặc vừa
Typ 2 (a) Béo phì	Không có	Không có	Âm tính	(1) Chế độ ăn cân bằng calo đơn độc (2) Chế độ ăn kết hợp insulin hoặc các thuốc uống
(b) Không béo				(1) Giảm cân (2) Chế đô ăn ít calo, kết hợp các thuốc uống hoặc insulin

B. Đái tháo đường typ 2

Đây là một nhóm không đồng nhất các thể đái tháo đường nhẹ hơn, xảy ra chủ yếu ở người trưởng thành nhưng đôi khi cả ở thanh thiếu niên. Hơn 90% các trường hợp đái tháo đường ở Mỹ nằm trong nhóm này. Lượng insulin nội sinh lưu hành đủ để ngăn ngừa nhiễm toan ceton nhưng không đủ để ngăn ngừa tình trạng tăng đường huyết trong trường hợp tăng nhu cầu do tổ chức giảm nhạy cảm với insulin. Nguyên nhân của hầu hết các trường hợp đái tháo đường dạng này vẫn chưa rõ.

Việc tổ chức không nhạy cảm với insulin được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không liên quan với trọng lượng và được quy cho một số yếu tố tương quan. Những yếu tố này bao gồm yếu tố di truyền giả định (chưa xác định được) và bị trầm trọng thêm theo thời gian bởi những yếu tố làm tăng tính kháng insulin như lứa tuổi và béo phì bụng - nội tạng. Hơn nữa, có kèm theo sự suy giảm trong đáp ứng của tế bào B tụy với glucose. Cả hai yếu tố: sự kháng insulin của tổ chức và đáp ứng của tế bào B với glucose bị tổn thương có vẻ bị trầm trọng lên do tăng đường huyết và cả hai khuyết tật này biến mất khi đưa đường huyết về mức bình thường. Vẫn chưa thành công trong việc cố gắng xác định dấu hiệu di truyền trong đái tháo đường typ 2. Tuy nhiên, phần lớn các thông số dịch tễ chỉ ra ảnh hưởng rõ rệt của di truyền, bởi vì ở những người sinh đôi đồng hợp tử trên 40 tuổi, khi ở một người xuất hiện đái tháo đường typ 2 thì trong 70% trường hợp ở người kia cũng xuất hiện bệnh trong vòng một năm.

Hai phân nhóm bệnh nhân được phân biệt dựa trên có béo phì hoặc không béo. Mức độ và sự phổ biến của béo phì dao động giữa các nhóm chủng tộc khác nhau. Trong khi chỉ có chưa đến 30% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ở Trung Quốc hay Nhật Bản bị béo phì thì tỷ lệ này ở bắc Mỹ, châu Âu hoặc châu Phi là 75-80% và đạt tới 100% số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ở những người da đỏ Pima hay ở các hòn đảo vùng Thái Bình Dương như từ Nauru hoặc Samoa bị béo phì.

1. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không béo phì

Những bệnh nhân này thường không có hoặc có rất yếu pha giải phóng sớm insulin để đáp ứng với glucose. Tuy nhiên, pha này thường bị biểu lộ ra khi có các kích thích gây tiết insulin khác như truyền nhanh sulfonylurea, glucagon hoặc secretin đường tĩnh mạch.

Mặc dù khi điều trị tăng đường huyết có thể phát hiện dấu vết của sự

kháng insulin nhưng xem ra việc này không có liên quan về lâm sàng trong điều trị phần lớn bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Họ thường đáp ứng với điều trị bổ trợ insulin thích hợp nếu không có các chứng hiếm gặp kèm theo như teo mô mỡ hoặc chứng dày lớp gai đen.

Trong phân nhóm bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đồng nhất này, phần lớn là vô căn. Tuy nhiên, nhiều bất thường về nguyên nhân di truyền với tần suất tăng lên được ghi nhận ở giai đoạn sau. Gần đây, những người này được phân loại vào nhóm "các typ đặc biệt khác".(Xem bảng 10 - 2).

a. Đái tháo đường khởi phát - toàn phát ở người trẻ (Maturity- onset diabetes of the young - MODY).

Phân nhóm này là rối loạn tương đối hiếm gặp ở một gen đặc trưng bởi đái tháo đường không phụ thuộc insulin với di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường và thường bắt đầu ở tuổi 25 hoặc trước đó. Người bệnh không béo. Tăng đường huyết ở họ là do rối loạn tiết insulin dưới tác dụng của glucose. Có ba typ MODY được mô tả với những tổn thương gen đơn độc ở các nhiễm sắc thể 20,7 và 12.

Bảng 10 - 2. "Các typ đái tháo đường khác" với tổn thương đơn gen được ghi nhận

Hội chứng	Đột biến	Nhiễm sắc thể
MODY 1	Yếu tố 4α của nhân tế bào gan	20q
MODY 2	Gen mã hoá glucokinase	7p
MODY 3	Yếu tố - 1α của nhân tế bào gan	12q
Insulin bị đột biến	Gen mã hoá insulin	11p
Thụ thể insulin bị đột biến	Gen mã hoá thụ thể insulin	19p
Đột biến ở ty lạp thể	ARNS vận chuyển (leucin hoặc lysin)	AND của ty lạp thể

(1) MODY 1 gồm 74 thành viên của phả hệ được biết tới là dòng họ R-W, là dòng dõi của cặp vợ chồng người Đức di cư tới Michigan năm 1861.Họ đã được nghiên cứu kỳ vọng từ năm 1958, và đến năm 1996 khuyết tật di truyền được cho thấy là một đột biến vô nghĩa của yếu tố phiên mã của nhân được tìm thấy trong tế bào gan và tế bào B tụy. Gen này được gọi là yếu tố nhân tế bào gan 4α (HNF - 4α: hepatocyte nuclear factor - 4α) và được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 20. Những đột biến của gen này thuộc loại hiếm nhất trong nhóm MODY, chỉ với ba đột biến khác được ghi nhận trong dòng họ, khác với thời phả hệ Michigan. Người ta vẫn chưa hiểu rõ cách nó làm giảm bài tiết insulin dưới tác dụng của glucose.

(2) MODY 2 đã được mô tả ở khắp nơi trên thế giới và có ít nhất 26 loại đột biến khác nhau trong gen mã hóa glucokinase nằm trên nhiễm sắc thể 7 đã được xác định. Glucokinase của tế bào B tụy giảm nhậy cảm với glucose huyết tương gây tổn hại tới bài tiết insulin, gây ra tăng đường huyết dai dẳng và đái tháo đường mức độ nhẹ. Phần lớn những bệnh nhân này có diễn biến bệnh lành tính, không có biến chứng kéo dài và đáp ứng tốt với chế độ ăn hoặc các thuốc uống.

(3) MODY 3 gây bởi đột biến ở yếu tố nhân tế bào gan 1α (HNF - 1α). Gen mã hoá yếu tố này nằm trên nhiễm sắc thể 12. Đây là nguyên nhân gây MODY hay gặp nhất, với 41 loại đột biến được ghi nhận ở 61 dòng họ. Khoảng hai phần ba số trường hợp MODY đã được biết thuộc về MODY 3. Yếu tố phiên mã này nằm trong tế bào B tụy, tế bào gan và là một yếu tố thực hiện nhỏ của gen insulin. Điều này có thể giải thích tại sao mà đột biến của HNF - 1α làm tổn hại sự bài tiết insulin dưới tác dụng của glucose. Không giống như đa số các trường hợp đái tháo đường typ 2, ở đây không có liên quan tới sự kháng insulin nhưng mặt khác diễn biến lâm sàng của hai rối loạn này tương tự về tổn thương vi mạch máu thường thấy và không giữ được đáp ứng với các thuốc uống theo thời gian.

b. Đái tháo đường do insulin bị đột biến

Đây là một phân nhóm rất hiếm gặp trong đái tháo đường typ 2 không béo, có chưa đến chín dòng được mô tả. Do các cá thể bị bệnh đều là dị hợp tử và có một gen mã hoá insulin bình thường nên đái tháo đường thường nhẹ và không xuất hiện trước tuổi trung niên. Họ có kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Những bệnh nhân này thường không có dấu hiệu kháng insulin trên lâm sàng và đáp ứng tốt với phương pháp điều trị chuẩn.

c. Đái tháo đường do thụ thể của insulin bị đột biến

Khuyết tật trong gen mã hoá thụ thể insulin được tìm thấy ở hơn 40 người có đái tháo đường, nhưng đa số họ kháng insulin rất nặng và thường liên quan đến chứng gai đen (Acanthosis nigricans).

d. Đái tháo đường liên quan với đột biến trong ADN của ty lạp thể

Do tinh trùng không chứa ty lạp thể nên chỉ có mẹ truyền cho con gen trong ty lạp thể. Đái tháo đường do đột biến trong ADN của ty lạp thể làm tổn thương quá trình vận chuyển leucin vào protein của ty lạp thể đã được mô tả ở những gia đình Nhật Bản cũng như được ghi nhận riêng biệt ở những

người Cáp-ca-dơ. Đa số bệnh nhân bị đái tháo đường thể nhẹ và đáp ứng tốt với những thuốc uống hạ đường huyết, một số bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 thể không miễn dịch. Hai phần ba những bệnh nhân này bị mất khả năng nghe và một phần nhỏ (15%) bị hội chứng gồm: bệnh cơ, bệnh não, nhiễm toan lactic và những cơn giống đột quỵ (MELAS). Gần đây, người ta tìm thấy khiếm khuyết vận chuyển lysin trong một gia đình bị đái tháo đường truyền theo dòng mẹ.

e. Các dạng đái tháo đường typ 1 nhẹ

Lúc đầu những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 thể nhẹ không được nhận biết rõ ràng do chức năng của tế bào B còn đủ để tránh bị chứng nhiễm ceton nhưng muộn hơn do lượng tế bào B sụt giảm, ở họ xuất hiện tình trạng phụ thuộc insulin tăng dần trong đời sống. Những khảo sát về kháng thể chống tế bào đảo tụy cho thấy 15% bệnh nhân "typ 2" thực ra là bị đái tháo đường typ 1 thể nhẹ.

2. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì

Thể đái tháo đường này là thứ phát sau các yếu tố ngoài tụy gây tình trạng không mẫn cảm với insulin nội sinh. Khi khiếm khuyết có liên quan trong sản xuất insulin ngăn cản sự bù chỉnh thích hợp cho sự kháng insulin này, đái tháo đường nhẹ không có nhiễm ceton xảy ra. Vấn đề trước tiên là rối loạn ở "cơ quan đích" làm cho tác dụng của insulin không hiệu quả (bảng 10 - 3). Vấn đề này có thể ảnh hưởng thứ phát đến chức năng tế bào B tụy. Thường có tăng sản các tế bào B tụy và có lẽ là nguyên nhân dẫn đến cường insulin lúc đói và làm tăng quá mức đáp ứng của insulin và proinsulin với glucose và các kích thích khác thấy trong các dạng nhẹ hơn của rối loạn này. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, sự bài tiết của tế bào B có thể suy giảm thứ phát (nhưng thường phục hồi được) sau quá trình phơi nhiễm với tăng đường huyết lúc đói kéo dài - giải mẫn cảm của tế bào B tụy. Việc này chỉ chọn lọc với glucose, và tế bào B phục hồi sự nhạy cảm một khi sự tăng đường huyết kéo dài được điều chỉnh. Bệnh nhân thường bị béo phìvà liên quan với sự phân bố mỡ ở bụng, gây ra tỷ lệ eo - đùi cao bất thường. Dạng béo phì "nội tạng" này do tích tụ mỡ ở vùng mạc nối và mạc treo, có tương quan với sự kháng imsulin, lượng mỡ bụng dưới da nếu có chăng là ít liên quan tới mất nhạy cảm với insulin. Các sản phẩm trao đổi chất của nội tạng được giải phóng vào tuần hoàn tĩnh mạch cửa làm tổn thương quá trình trao đổi chất ở gan và làm tăng sản xuất glucose ở gan nhiều hơn là huy động chất

béo ở ngoại vi vào hệ tĩnh mạch. Giả thuyết tập luyện có thể ảnh hưởng tới sự lắng đọng mỡ ở nội tạng được đưa ra khi chụp cắt lớp vi tính cho các đô vật Nhật Bản, những người bị béo phì nặng chủ yếu ở dưới da. Chương trình luyện tập mạnh mẽ hàng ngày của họ ngăn ngừa tích tụ mỡ ở nội tạng, và họ có hàm lượng lipid huyết thanh bình thường và đường huyết cân bằng mặc dù hàng ngày họ ăn tương đương 5000-7000 kcalo và phát triển lớp mỡ dưới da dày đặc.

Người ta cho rằng nguyên nhân chủ yếu của tính kháng insulin ở tổ chức đích quan sát thấy ở người béo phì là do khiếm khuyết sau thụ thể trong tác dụng của insulin. Điều này liên quan với các kho chất dữ trữ quá căng phồng làm giảm khả năng làm sạch các chất dinh dưỡng khỏi tuần hoàn sau bữa ăn. Chứng tăng insulin, hệ quả của quá trình trên có thể làm tăng thêm kháng insulin bởi mất sự điều tiết của các thụ thể insulin. Hơn nữa, khi có tăng đường huyết, các hexosamin tích tụ trong cơ và mô mỡ làm ức chế thêm quá trình vận chuyển glucose. Hiện tượng này làm những khiếm khuyết trong tác dụng của insulin sau thụ thể nặng thêm, và do đó làm tăng đường huyết lên cao nữa.

Bảng 10 - 3. Các yếu tố làm giảm đáp ứng với insulin

Các chất ức chế trước thụ thể: Kháng thể chống insulin

Các chất ức chế thụ thể:

Kháng thể chống thụ thể của insulin

"Mất điều tiết" của thụ thể gây bởi cường insulin:

Cường insulin tiên phát (u tuyến tế bào B)

Cường insulin thứ phát với khiếm khuyết sau thụ thể

(béo phì, hội chứng Cushing, chứng to đầu ngón, mang thai) hoặc đường huyết kéo dài (đái tháo đường, test dung nạp sau glucose).

Ảnh hưởng sau thụ thể:

Đáp ứng kém của các cơ quan đích chủ yếu: béo phì;bệnh gan;giảm hoạt động cơ; tăng đường huyết dai dẳng.

Thừa hormon:glucocorticoid,hormon tăng trưởng,các thuốc uống tránh thai,progesteron, somatomamotropin màng đệm người, catecholamin, thyroxin.

Khi luyện tập làm tăng dòng máu đến cơ cũng như làm tăng khối lượng cơ và khi tình trạng thừa dinh dưỡng được điều chỉnh để các kho dự trữ trở nên ít bão hoà hơn thì vòng xoắn bệnh lý bị phá vỡ. Sự nhạy cảm với insulin được cải thiện rồi sau đó phục hồi về bình thường bằng cách giảm cả chứng insulin và tăng đường huyết.

Nghiên cứu dịch tễ học

Ở Mỹ ước chừng có khoảng 16 triệu người bị đái tháo đường, trong số đó 1,4 triệu người bị đái tháo đường typ 1. Những người còn lại chủ yếu bị đái tháo đường typ2, mặc dù nhóm thứ ba đã được Hiệp hội đái tháo đường Mỹ xác lập. Những trường hợp thuộc nhóm này được coi là "các typ đặc biệt khác" và bao gồm các rối loạn mà nguyên nhân của nó đã được biết. Trong số những trường hợp này có các khiếm khuyết hiếm do đơn gen gây ra thuộc về chức năng của tế bào B hoặc thuộc về tác dụng cuả insulin, các bệnh tiên phát của tuyến tuy ngoại tiết và đái tháo đường do dùng thuốc.

Hội chứng kháng insulin (Hội chứng X,CHAOS)

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì, mối liên quan với tăng đường huyết, tăng insulin huyết, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp là những nguyên nhân mà gây ra bệnh mạch vành và đột quy, có thể là kết quả của khiếm khuyết di truyền gây kháng insulin. Sự kháng này bị tăng nặng lên bởi béo phì. Điều này dẫn đến giả thuyết rằng sự kháng insulin dẫn đến tăng đường huyết, từ đó đưa đến kết quả là tăng insulin huyết. Insulin huyết tăng có thể điều chỉnh đúng hoặc chưa đủ lượng đường huyết tăng. Lượng insulin thừa này có thể gây tăng sản xuất VLDL (lipid có tỷ trọng rất thấp) trong gan, gây tăng lipid máu và tăng giữ muối ở ống thận, vì thế làm tăng huyết áp.Tổ hợp những rối loạn này gọi là "CHAOS" (viết tắt của tiếng Anh: hypertension, atherosclerosis, obesity and stroke; nghĩa là hội chứng tăng huyết áp, vữa xơ động mạch, béo phì và đột quy). Trong khi những liên hệ này đã rõ, cơ chế tương tác của chúng còn là suy đoán và cần nghiên cứu thực nghiệm thêm vào. Có một vài câu hỏi về vai trò của chứng tăng insulin trong tăng huyết áp bởi vì chúng thường cùng tồn tại ở người Capca nhưng không cùng ở những người da đen hoặc ở những người da đỏ Pima. Hơn nữa, những bệnh nhân tăng insulin do u đảo tuy không bị tăng huyết áp và không bị tụt huyết áp sau phẫu thuật loại bỏ khối u đưa hàm lượng insulin về bình thường. Tuy nhiên, giá trị của việc nhóm các rối loạn này thành một hội chứng là để nhắc nhở các bác sĩ điều trị rằng mục đích của điều trị không chỉ là điều chỉnh đường huyết và cần điều chỉnh cả tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Những rối loạn này có thể làm tăng tình trạng bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh tim và bệnh mạch máu não ở những bệnh nhân này. Những bác sĩ biết về hội chứng này sẽ ít khi kê những đơn thuốc điều chỉnh huyết áp nhưng làm tăng lipid máu (lợi niệu, chẹn bêta) hoặc những thuốc hạ lipid máu nhưng làm tăng

tính kháng insulin, làm đái tháo đường nặng lên (niacin). Sau cùng, việc sử dụng insulin chậm và các sulfonylurea là những chất thúc đẩy chứng tăng insulin kéo dài và có thể trở nên ít sử dụng hơn, những thuốc làm giảm tiêu huỷ insulin như metfomin hay troglitazon được ưa chuộng nếu như giả thuyết nằm sau hội chứng về kháng insulin được chứng minh.

Hàm lượng chất ức chế hoạt hoá plasminogen 1 (PAL 1: Plasminogen activator-inhabitor 1) được sản xuất ở mạc nối và các tế bào mỡ nội tạng tăng lên trong huyết tương của những bệnh nhân này. Hiện tượng này làm giảm quá trình tan sợi huyết và làm tăng khả năng bị huyết khối động mạch trong hội chứng này.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu của hai typ đái tháo đường chính được liệt kê trong bảng 10-4.

Những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có tổ hợp triệu chứng đặc trưng.

Thiếu insulin tuyệt đối gây tích tụ glucose và các acid béo lưu hành, dẫn đến tăng áp lực thẩm thấu và tăng ceton huyết.

Các bệnh nhân typ 2 có thể có hoặc không có bệnh cảnh đặc trưng. Bị béo phì hoặc trong tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường nhẹ là nguy cơ cao dẫn đến đái tháo đường typ 2.

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

1. Đái tháo đường typ 1

Đái nhiều là hệ quả của tăng bài niệu thẩm thấu thứ phát do tăng đường huyết kéo dài. Nó gây mất glucose cũng như nước và các chất điện giải tự do theo nước tiểu. Khát là hệ quả của trạng thái tăng thẩm thấu cũng như nhìn mờ thường phát sinh do võng mạc và thuỷ tinh thể tiếp xúc với dịch tăng thẩm thấu.

Khi đái tháo đường typ 1 phát triển bán cấp vì bệnh cảnh thường thấy là sụt cân mặc dù cảm giác ngon miệng vẫn bình thường hoặc tăng thêm. Đầu tiên sụt cân là do mất dịch chứa nước, glycogen và triglycerid; sau đó xảy ra giảm khối lượng cơ do các acid amin bị phân hủy để tạo glucose và các thể ceton.

Thể tích huyết tương thấp gây triệu chứng hạ huyết áp tư thế đứng. Mất muối kali trong toàn cơ thể và quá trình dị hoá toàn bộ trong protein của cơ bắp gây ra sự yếu ớt.

Vào thời điểm chẩn đoán đái tháo đường typ 1 có thể có dị cảm, đặc biệt khi bệnh diễn biến bán cấp. Dị cảm phản ánh rối loạn chức năng tạm thời của các dây thần kinh ngoại biên. Rối loạn này biến mất khi có sự bồi phụ insulin làm phục hồi hàm lượng glucose về gần mức bình thường cho giả thiết là tăng đường huyết kéo dài gây độc thần kinh.

Bảng 10 - 4. Bệnh cảnh lâm sàng của đái tháo đường khi chẩn đoán

	Đái tháo đường typ 1	Đái tháo đường typ 2
Đái nhiều và khát	+ +	+
Yếu ớt hoặc mệt mỏi	+ +	+
Ăn nhiều kèm theo sụt cân	+ +	–
Thị giác mờ tái phát	+	++
Viêm âm hộ - âm đạo hoặc ngứa	+	++
Bệnh thần kinh ngoại biên	+	++
Đái dầm ban đêm	++	–
Thường không có triệu chứng	–	++

Khi insulin thiếu hụt tuyệt đối trong bệnh khởi phát cấp, các triệu chứng nói trên phát triển đột ngột. Nhiễm toan ceton hoá làm trầm trọng hơn tình trạng mất nước và tăng thẩm thấu bằng cách gây chứng biếng ăn, buồn nôn và nôn, làm cản trở sự bồi phụ dịch qua đường uống.

Mức độ tỉnh táo của bệnh nhân có thể dao động phụ thuộc vào mức tăng áp lực thẩm thấu. Nếu sự thiếu hụt insulin tiến triển tương đối chậm và lượng nước đưa vào cơ thể giữ ở mức đủ, bệnh nhân tương đối tỉnh táo và kết quả khám thực thể có thể thấp nhất. Khi nhiễm toan ceton nặng lên gây nôn, tình trạng mất nước nặng lên và cơ chế bù chỉnh trở nên không đủ để giữ nồng độ osmol/l huyết thanh dưới 320 - 330 mosm/l. Trong những trường hợp này có thể xảy ra tình trạng lơ mơ, thậm chí cả hôn mê. Hơi thở mùi hoa quả có chứa aceton là gợi ý xa hơn cho chẩn đoán toan ceton đái tháo đường.

Hạ huyết áp tư thế nằm là dấu hiệu tiên lượng nghiêm trọng. Mất lớp mỡ dưới da và tiêu phí cơ bắp là bệnh cảnh của trường hợp thiếu hụt insulin tiến triển chậm. Đôi khi ở những bệnh nhân có thiếu hụt insulin khởi phát chậm, âm ỉ, lớp mỡ dưới da bị tiêu đi đáng kể. Gan to, u vàng phát ban xuất hiện

trên bề mặt các cơ gấp của chi và trên mông và viêm võng mạc do tăng lipid máu chỉ ra rằng thiếu insulin mạn gây ra vi thể nhũ trấp huyết với hàm lượng triglycerid lưu thông thường tăng trên 2000 mg/dl.

2. Đái tháo đường typ 2

Trong khi nhiều bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có đái nhiều và khát, nhiều bệnh nhân khác có tăng đường huyết khởi phát âm ỉ và lúc bắt đầu không có triệu chứng. Điều này đặc biệt đúng ở những bệnh nhân béo phì, bệnh đái tháo đường của họ có thể chỉ được phát hiện sau khi thấy đường niệu hoặc tăng đường huyết qua làm xét nghiệm thường quy. Đôi khi, bệnh nhân đái tháo đường có các biến chứng thần kinh và tim mạch do bệnh chưa thể hiện rõ trong một thời gian trước khi chẩn đoán. Bệnh nhân hay bị nhiễm trùng ngoài da. Phụ nữ thường than phiền trước tiên bị ngứa lan toả và các biểu hiện viêm âm đạo. Cần nghĩ đến đái tháo đường ở phụ nữ khi có viêm âm hộ - âm đạo mạn tính do nấm Candida hay khi họ đẻ những đứa trẻ lớn (>9lb hoặc 4,1 kg) hoặc bị đa ối, tiền sản giật, hay sẩy thai không giải thích được.

Những bệnh nhân đái tháo đường kèm theo béo phì có thể có nhiều kiểu phân bố mỡ. Tuy nhiên, cả ở nam và nữ, đái tháo đường thường liên quan với lắng đọng mỡ ở phần trên của cơ thể (đặc biệt ở bụng, ngực, cổ và mặt) và tương đối ít mỡ ở phần phụ, nơi có thể có khá nhiều cơ. Các bảng chuẩn về tỷ lệ thắt lưng - háng cho thấy tỷ lệ “cao hơn 0,9” ở nam và “cao hơn 0,8” ở nữ liên quan với nguy cơ cao bị đái tháo đường ở người béo phì. Những bệnh nhân đái tháo đường kèm béo phì thường có tăng huyết áp nhẹ.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Phân tích nước tiểu

a. Đường niệu: Phương pháp thông dụng và đặc hiệu để phát hiện đường niệu là giấy vạch được làm bão hoà bằng glucose oxidase và hệ chất tạo hợp chất màu (Clinistic, Diastix). Chất này nhạy cảm với nồng độ glucose 0,1% trong nước tiểu. Có thể sử dụng Diastic trực tiếp với nước tiểu và những thay đổi màu sắc khác nhau của vạch chỉ thị biểu thị nồng độ glucose.

Ngưỡng bình thường của thận với glucose cũng như làm sạch bàng quang một cách xác thực là điều kiện cần thiết để làm phép thử.

b. Ceton niệu

Phát hiện định tính các thể ceton có thể thực hiện bằng test nitroprussid (Acetest hay ketostix). Mặc dù test này không phát hiện được acid β - hy-

droxybutyric là chất không có nhóm ceton, ước đoán bán định lượng ceton niệu thu được thường cũng đủ cho mục tiêu lâm sàng.

2. Quy trình thử máu

a. Test dung nạp glucose

(1) Phương pháp và nồng độ glucose lúc đói bình thường:

Huyết thanh và huyết tương tách từ mẫu máu tĩnh mạch có ưu thế hơn máu toàn phần về cung cấp các giá trị của glucose vì chúng không phụ thuộc vào hematocrit và phản ánh nồng độ glucose mà các tổ chức của cơ thể tiếp xúc với. Vì thế, huyết thanh và huyết tương có thể đo ngay được bằng các dụng cụ tự động nên chúng được phần lớn các labo sử dụng. Nếu sử dụng huyết tương, mẫu máu phải được làm sạch và tách ngay trong vòng một giờ sau khi lấy.

(2) Các chỉ tiêu cận lâm sàng xác định đái tháo đường:

Nếu hàm lượng glucose huyết tương trên 126 mg/dl nhiều hơn một lần, cần đánh giá kỹ hơn để xác định tăng đường huyết. Tuy nhiên, khi glucose huyết tương dưới 126 mg/dl ở những trường hợp nghi vấn thì cần tiến hành test tăng gánh glucose chuẩn (bảng 10 - 5).

Để đánh giá test một cách đích thực, đối tượng cần phải hoạt động bình thường và không có bệnh cấp tính. Các thuốc có thể ảnh hưởng đến dung nạp glucose bao gồm: thuốc lợi niệu, tránh thai, glucocorticoid, niacin và phenytoin.

Do có những khó khăn trong tiến hành test dung nạp glucose uống và thiếu những chuẩn mực liên quan với lứa tuổi, những test này được thay bằng tư liệu chứng minh tăng đường huyết lúc đói.

Vì hàm lượng glucose huyết tương đã được biết là tăng theo tuổi nên các bác sĩ cần bình tĩnh trước những bất thường nhỏ trong giá trị glucose lúc đói ở người già (trên 70 tuổi) và không loại bỏ những thức ăn nhẹ, đôi khi có chứa đường của họ nếu không thấy các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, những bệnh nhân có tuổi đôi khi được lợi bởi chẩn đoán đái tháo đường nhẹ vì khi đó chẩn đoán phù vết có thể được xác định sớm hơn và bắt đầu điều trị laser trước khi có những tổn thương thị giác vĩnh viễn.

Bảng 10 - 5. Tiêu chuẩn của Ủy ban giám định đái tháo đường để đánh giá test dung nạp glucose uống chuẩn[1]

	Dung nạp glucose bình thường	Dung nạp glucose bị giảm	Đái tháo đường[2]
Glucose huyết tương lúc đói (mg/dl)	< 110	110 - 126	> 126
Thời điểm từ 0 đến 120 phút (mg/dl)	< 200	< 200	Ít nhất một lần bằng 200
Sau uống glucose 2 giờ (mg/dl)	< 140	> 140 nhưng < 200	> 200

[1]Cho những đối tượng uống 75g glucose hoà tan trong 300ml nước sau khi nhịn đói qua đêm. Những người này nhận được ít nhất 150 - 200g carbohydrat một ngày, trong 3 ngày trước khi thử test.

[2]Chẩn đoán đái tháo đường khi glucose huyết tương lúc đói trên 126 mg/dl. Tuy nhiên, nếu glucose huyết tương dưới 126 mg/dl thì cần điền đầy đủ cả hai cột bên dưới để chẩn đoán đái tháo đường.

b. Định lượng hemoglobin bị glycosyl hóa (hemoglobin A_1)

Ở bệnh nhân đái tháo đường có tăng đường huyết mạn tính, lượng hemoglobin bị glycosyl hóa cao bất thường và phản ánh sự kiểm soát quá trình trao đổi chất của họ. Chất này được tạo ra bởi quá trình ngưng tụ không có men của các phân tử glucose với các nhóm amin tự do trong thành phần globin của hemoglobin. Hàm lượng glucose trong huyết tương càng cao thì lượng hemoglobin bị glycosyl hóa càng lớn. Dạng glycohemoglobin chủ yếu là hemoglobin A_{1c}, bình thường chỉ chiếm 4-6% lượng hemoglobin toàn phần. Những glycohemoglobin còn lại (2-4% tổng số) cấu tạo bởi glucose hoặc fructose đã phosphoryl hóa và được gọi là hemoglobin A_{1a} và hemoglobin A_{1b}. Nhiều labo định lượng tổng số cả ba glycohemoglobin này và ghi nhận chúng là hemoglobin A1. Tuy nhiên, phần đông labo tiến hành xét nghiệm HbA_{1c} phức tạp hơn nhưng tính đặc hiệu cao hơn.

Do các glycohemoglobin lưu hành trong hồng cầu là những tế bào có đời sống đến 120 ngày nên chúng thường phản ánh tình trạng đường huyết trong thời gian 8 - 12 tuần trước đó, vì thế cho ta một phương pháp có hiệu quả để đánh giá việc kiểm soát đường huyết. Các glycohemoglobin đặc biệt có ích trong theo dõi tiến bộ của bệnh nhân. Cần tiến hành định lượng cho bệnh nhân đái tháo đường thuộc bất kỳ typ nào với khoảng cách từ 3 đến 4 tháng

để có thể điều chỉnh phương pháp điều trị nếu glycohemoglobin thấp dưới mức bình thường hoặc cao hơn 2% so với ngưỡng trên trong một labo đặc biệt. Ở những bệnh nhân tự theo dõi đường huyết của mình, giá trị glycohemoglobin cung cấp một cách kiểm tra có giá trị mức độ chính xác của việc theo dõi. Ở những bệnh nhân không tự theo dõi đường huyết của mình, định lượng glycohemoglobin là cần thiết để điều chỉnh biện pháp điều trị. Sử dụng glycohemoglobin để sàng lọc còn đang là vấn đề tranh cãi. Mức độ nhạy cảm trong phát hiện các trường hợp đái tháo đường đã biết bằng cách định lượng hemoglobin A1c chỉ là 85%, cho thấy giá trị bình thường không loại trừ được đái tháo đường. Mặt khác, xét nghiệm hemoglobin A1c tăng lên là khá đặc hiệu (91%) trong xác định đái tháo đường.

Đôi khi có sự dao động của hemoglobin A1 do sản phẩm trung gian thuận nghịch phát sinh cấp (liên quan với aldimin). Sản phẩm này làm tăng glycohemoglobin giả tạo khi đo bằng phương pháp sắc ký "đường tắt". Có thể loại bỏ chuyện này bằng cách sử dụng phương pháp HPLC đặc hiệu để phát hiện HbA1c hoặc làm thẩm phân dịch máu tan trước khi làm sắc ký. Khi có các biến thể của hemoglobin mang điện như hemoglobin F, hemoglobin bị acetyl hóa do điều trị aspirin liều cao, hemoglobin bị carbamoyl hóa tạo ra bởi sự kết hợp urê với hemoglobin trong urê huyết, giá trị "hemoglobin A1" cao một cách giả tạo với các phương pháp sắc ký thông thường. Khi có các biến thể của hemoglobin mang điện dương như hemoglobin S hay C, hoặc khi vòng đời của hồng cầu giảm trong tan máu hay xuất huyết, sẽ gây kết quả "hemoglobin A1" thấp giả tạo.

Fructosamin huyết thanh được tạo ra bởi phản ứng glycosyl hóa không có enzym các protein huyết thanh có thời gian bán phân hủy ngắn hơn hemoglobin nhiều nên fructosamin huyết thanh thường phản ánh sự kiểm soát đường huyết chỉ trong 2 tuần trước đó. Khi các hemoglobin bất thường hoặc trạng thái tan huyết ảnh hưởng tới sự biến chuyển của glycohemoglobin hoặc khi cần trong khung thời gian hẹp hơn như là xác định việc kiểm soát đường huyết trong thời gian thụ tinh ở người phụ nữ đái tháo đường mới mang thai, xét nghiệm fructosamin huyết thanh có một số ưu thế. Giá trị bình thường là 1,5 - 2,4 mmol/l khi hàm lượng albumin huyết thanh bằng 5 g/dl.

b. Tự theo dõi đường huyết: Việc bệnh nhân tự định lượng glucose máu mao mạch ở những bệnh nhân ngoại trú là rất có ích, đặc biệt bệnh nhân đái tháo đường typ 1, là những người phải theo dõi "chặt chẽ" quá trình trao đổi

chất. Một máy đo đường huyết xách tay chạy pin đọc ra các số về cường độ màu sắc hiện ra khi mảnh giấy tẩm glucose oxidase tiếp xúc giọt máu tĩnh mạch trong vòng 45 giây. Các máy đo glucose (glucometer) thế hệ thứ hai - One Touch Basic (Lifescan, Inc), Glucometer Elite (Ames Co.), Precision Q&D (Medisense Co.), hay Exac Tech (Baxter Corp) - tự động tính thời gian phản ứng ngay khi giọt máu tiếp xúc với mảnh giấy test đã đặt trước. Điều này giải phóng bệnh nhân khỏi phải lau mảnh giấy sau một khoảng thời gian chính xác và loại bỏ các sai số kỹ thuật do thấm hoặc tính thời gian không đúng. Thời gian để máy đo đường huyết đọc ra kết quả dao động từ 12 đến 45 giây. Đọc nhanh nhất là máy Accu - Chek "Instant" chỉ cần 12 giây. Máy này chỉ nhớ được kết quả của 9 lần thử, trong khi các máy khác có thể nhớ được tới 500 lần thử. Phần lớn các máy đo đường huyết chỉ cần lượng máu rất nhỏ là 2 - 5 μl để phân tích còn máy Accu - Chek "Instant" cần 12 - 50 μl. Các máy đo đường huyết rất đa dạng phục vụ những nhu cầu riêng của người tiêu dùng và tương đối rẻ, khoảng 50 - 100 đôla một cái. Những mẫu máy đắt hơn tính đường huyết trung bình và có thể nối với máy in để in ra các thông số và biểu đồ. Giấy test vẫn là một khoản chi phí lớn, giá 50 - 75 xu Mỹ một mảnh. Khi tự theo dõi đường huyết, bệnh nhân cần dùng dao chích nhỏ (Monolet, Ames Co.) chích vào ngón tay. Việc này có thể thực hiện dễ dàng nhờ dụng cụ bấm bằng chất dẻo nhỏ như Autolet (Ames Co.), Soft Clix (Boehringer - Mannhiem), hoặc Penlet (Lifescan, Inc.). Khi thử cho nhiều bệnh nhân như ở phòng khám đa khoa, phòng khám bác sĩ tư hay khoa điều trị của bệnh viện, yêu cầu phải có giá đỡ ngón tay đã được tiệt trùng để tránh các bệnh virus truyền theo đường máu do vô ý. Sự cải tiến gần đây giới thiệu loại dao chích cỡ 28 nhỏ hơn nhiều để làm giảm bất tiện do dao chích loại to, kích thước chuẩn cỡ 21.

Để đạt được độ chính xác khi theo dõi đường huyết cần hướng dẫn cho bệnh nhân cách lấy máu và quy trình đo cũng như xác định cỡ chính xác cho dụng cụ đo. Theo dõi đường huyết tại giường của bệnh viện cần kiểm tra chất lượng chính xácchương trình và chứng chỉ của cá nhân để tránh các sai sót. Khi không thể thực hiện được việc này, tốt nhất là tiến hành thử glucose tại giường bởi các kỹ thuật viên từ labo trung tâm.

Theo dõi đường huyết không cần thủ thuật gây chảy máu là đối tượng quan tâm của các nghiên cứu hiện tại.

3. Các bất thường về lipoprotein trong đái tháo đường

Các lipoprotein lưu hành phụ thuộc cả vào insulin cũng như vào đường huyết. Trong đái tháo đường typ 1, việc thiếu kiểm soát vừa phải đối với tăng

đường huyết chỉ liên quan với tăng nhẹ LDL-cholesterol và triglycerid huyết thanh và HDL-cholesterol ít thay đổi. Khi tăng đường huyết được điều chỉnh, hàm lượng lipoprotein trở về bình thường. Tuy nhiên, ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm béo phì, "rối loạn lipid máu do đái tháo đường" rõ rệt trong hội chứng kháng insulin. Đặc tính của nó là huyết thanh có hàm lượng triglycerid cao (300-400 mg/dl). HDL-cholesterol thấp (dưới 30 mg/dl), thay đổi về số lượng trong các phần tử LDL, tạo ra LDL tỷ trọng thấp mà trên màng của nó lượng cholesterol tự do cao bất thường. Do lượng HDL cholesterol thấp là đặc tính chủ yếu đưa đến bệnh ở mạch máu lớn nên thuật ngữ "rối loạn lipid máu"được đổi là "tăng lipid máu" mà chủ yếu là tăng lượng triglycerid. Các biện pháp nhằm điều chỉnh béo phì và tăng glucose máu như luyện tập, chế độ ăn và liệu pháp hạ đường huyết là biện pháp điều trị ưu tiên cho bệnh nhân đái tháo đường có rối loạn lipid máu, và đôi khi có bệnh nhân khi đạt được trọng lượng bình thường thì tất cả các bất thường về lipoprotein biến mất. Do các rối loạn tiên phát trong trao đổi chất của lipid có thể cùng tồn tại với đái tháo đường, các rối loạn về lipid kéo dài sau khi phục hồi trọng lượng và đường huyết về bình thường cần được nghiên cứu kỹ chẩn đoán và có thể cần điều trị thuốc cho rối loạn lipid máu. Chương 11 đề cập chi tiết những vấn đề này.

Chẩn đoán phân biệt

A. Tăng đường huyết thứ phát do các nguyên nhân khác (Bảng 10-6)

Tăng đường huyết thứ phát liên quan với nhiều rối loạn trong tổ chức đích của insulin (gan, cơ và mô mỡ).

Các nguyên nhân khác gây mất dung nạp carbohydrrat gồm các rối loạn nội tiết - thường do các u nội tiết đặc hiệu - liên quan với sản xuất dư thừa hormon tăng trưởng, glucocorticoid, catecholamin, glucagon, hoặc somatostatin. Trong bốn trường hợp đầu, đáp ứng của các tổ chức ngoại biên với insulin bị tổn thương. Với sự dư thừ glucocorticoid, catecholamin hoặc glucagon, sản xuất glucose ở gan tăng lên là yếu tố phụ thêm vào; trong trường hợp của catecholamin, giải phóng insulin giảm là yếu tố phụ trợ gây mất dung nạp với carbohydrat, và sự dư thừa sản xuất somatostatin, đây là yếu tố chính.

Một hội chứng hiếm gặp có kháng insulin mãnh liệt liên quan với chứng dày lớp gai đen làm ảnh hưởng nhiều những người phụ nữ trẻ về các đặc điểm nam tính hóa, cũng như về đột biến ở thụ thể insulin hoặc ở những người già hơn, chủ yếu là phụ nữ, những người mà có immunoglobulin lưu hành gắn với thụ thể insulin làm giảm ái lực của chúng với insulin.

Bảng 10 - 6. Các nguyên nhân làm tăng đường huyết thứ phát.

Tăng đường huyết do tổ chức mất mẫn cảm với insulin:

Các u nội tiết (to đầu chi, hội chứng Cushing, u tiết glucagon, u tế bào ưa crôm).

Các tác nhân dược lý (glucocorticoid, các thuốc thần kinh phó giao cảm, niacin)

Bệnh gan (xơ gan, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô).

Các rối loạn cơ (loạn dưỡng cơ).

Các rối loạn ở mô mỡ (teo mô mỡ, loạn dưỡng mỡ, béo phì ở thân).

Các rối loạn ở thụ thể của insulin (hội chứng gai đen, chứng nhiễm ma) (leprechaunism).

Tăng đường huyết do giảm bài tiết insulin:

Các u nội tiết (u tiết somatostatin, u tế bào ưa crôm).

Các bệnh tuyến tụy (viêm tụy, nhiễm hemosiderin do được đưa thừa vào máu, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô vô căn).

Các thuốc (lợi tiểu thiazid, phenytoin, pentamidin).

.Các thuốc như thuốc lợi tiểu thiazid, phenytoin, niacin và glucocorticoid liều cao có thể gây tăng đường huyết. Sự tăng đường huyết này được phục hồi khi dừng các thuốc này. Viêm tụy mạn tính làm giảm số lượng tế bào B hoạt động và gây rối loạn trao đổi chất giống như đái tháo đường typ 1 do di truyền ngoại trừ sự giảm lượng tế bào A kèm theo có thể làm giảm bài tiết glucagon và làm giảm tương đối liều lượng insulin bổ trợ cần thiết. Đái tháo đường phụ thuộc insulin đôi khi liên quan với bệnh Addison và viêm tuyến giáp tự miễn (Hội chứng Schmidt hay hội chứng suy đa hạch). Việc này hay xảy ra ở phụ nữ hơn và đại diện cho một rối loạn tự miễn mà trong đó có các kháng thể lưu hành với tổ chức vỏ tuyến thượng thận và tuyến giáp, thyroglobulin và tế bào thành dạ dày.

B. Glucose niệu không phải đái tháo đường

Glucose niệu không phải đái tháo đường (glucose niệu căn nguyên thận) là trường hợp lành tính, không có triệu chứng mà trong đó glucose xuất hiện trong nước tiểu mặc dù hàm lượng đường cơ bản trong máu hay làm test dung nạp glucose bình thường. Nguyên nhân của nó khác nhau: hoặc do rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể thường liên quan với rối loạn trên ống thận (hội chứng Fanconi, suy thận mạn tính), hoặc nó có thể chỉ đơn thuần là hậu quả của sự tăng tải glucose ở ống thận bằng cách tăng tốc độ lọc ống thận trong thời gian thai nghén. Ước chừng 50% phụ nữ mang thai có đường niệu trong điều kiện bình thường, đặc biệt trong tháng thứ nhất và tháng thứ tư. Đường này thường là glucose ngoại trừ trong những tuần cuối cùng của thai nghén có thể là lactose.

Điều trị

A. Mục đích điều trị đái tháo đường

Cần điều trị thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường cũng như giáo dục cho bệnh nhân và gia đình họ để phòng ngừa bệnh diễn biến cấp cũng như làm giảm nguy cơ bị các biến chứng kéo dài. Kiểm soát đái tháo đường và kiểm tra biến chứng (xem ở dưới) chỉ ra rằng mục tiêu điều trị là đưa ra các rối loạn trao đổi chất về bình thường để ngăn ngừa và làm chậm sự tiến triển các biến chứng do đái tháo đường.

B. Chế độ điều trị

1. Chế độ ăn: Chế độ ăn cân bằng dinh dưỡng là yếu tố cơ bản của điều trị. Tuy nhiên, trong hơn một nửa số trường hợp bệnh nhân không theo được chế độ ăn. Khi kê đơn chế độ ăn, điều quan trọng là phải gắn chế độ ăn với typ đái tháo đường. Với những bệnh nhân béo phì có đường huyết tăng nhẹ, mục tiêu điều trị chính là làm giảm cân bằng cách hạn chế calo. Vì thế, bảng liệt kê các thay đổi, nhấn mạnh thời gian ăn uống, hay các bữa ăn nhẹ theo chu kỳ ít quan trọng hơn nhưng cũng là cần thiết trong điều trị các bệnh nhân đái tháo đường không béo đòi hỏi insulin. Typ bệnh nhân này là thách thức hay gặp nhất cho bác sĩ điều trị. Giảm cân là mục đích khó thực hiện mà chỉ có thể đạt được khi giám sát chặt chẽ và giáo dục bệnh nhân béo phì. Xem chương 12 phần chế độ ăn cho người béo phì.

a. Khuyến cáo sửa đổi của ADA

Từ năm 1994, Hiệp hội đái tháo đường Mỹ (ADA: American Diabetes Association) đưa ra thông báo quan điểm hàng năm về dinh dưỡng trị liệu để thay cho công thức chế độ ăn của ADA tính trước đó với đề nghị kê đơn chế độ ăn phù hợp từng cá nhân dựa trên đòi hỏi về trao đổi chất, dinh dưỡng và phong cách sống. Họ tranh cãi về khái niệm chế độ ăn trong "đái tháo đường" và việc kê đơn chế độ ăn của ADA không thể sử dụng cho cả hai typ đái tháo đường. Trong khuyến cáo của họ cho những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, thành phần carbohydrat chiếm 55-60% của chế độ ăn trước được giảm đáng kể do xu hướng sử dụng nhiều carbohydrat gây tăng đường huyết, triglycerid máu và làm giảm HDL cholesterol. Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì, trọng tâm điều trị là giảm cân bằng khung hạn chế glucose và lipid. Những bệnh nhân này được khuyên hạn chế thành phần carbohydrat của họ bằng các loại dầu không bão hoà đơn như dầu oliu, dầu hạt cải, hoặc dầu quả hạnh và lê tàu. Chế độ này cũng được chỉ định cholesterol bệnh nhân đái

tháo đường typ 1 đang sử dụng insulin liều cao mà việc kiểm soát đường huyết gần bình thường không đạt được khi dùng chế độ ăn nhiều carbohydrat hơn. Họ cần được dạy cách "tính lượng carbohydrat" để họ có thể sử dụng 1 đơn vị insulin thường hoặc insulin lispro cho từng 10 hay 15 g carbohydrat của bữa ăn. Ở những bệnh nhân này, tỷ lệ carbohydrat và chất béo thay đổi tuỳ thuộc vào hình thức luyện tập, lượng insulin và đáp ứng của glucose máu.

Khuyến cáo mới cho cả hai typ đái tháo đường là tiếp tục hạn chế lượng cholesterol hàng ngày dưới 30 mg và khuyên sử dụng protein bằng 10-20% lượng calo toàn phần. Họ đề nghị sử dụng lượng chất béo no không cao hơn 8-9% calo toàn phần với tỷ lệ tương đương chất béo đa không bão hoà đơn và carbohydrat chứa 20-35% chất xơ theo tỷ lệ riêng biệt cho từng bệnh nhân. Thịt gà, thịt bê và cá tiếp tục được khuyến cáo thay cho loại thịt có màu đỏ để giữ thành phần chất béo bão hoà thấp. Quan điểm của ADA hiện tại không có chứng cứ về giảm protein dưới 10% lượng ăn vào (khoảng 0,8 g/kg/d) là có ích lợi nào đó cho bệnh nhân có bệnh thận hay tổn thương thận và làm như vậy có thể có hại.

Có thể tham khảo bảng liệt kê thay đổi bữa ăn của Hiệp hội đái tháo đường Mỹ và các chi nhánh của nó hoặc từ Hiệp hội ăn kiêng Mỹ, 216 W.Jackson Blvd., Chicago, IL 60606 (312 - 899 - 0040). Địa chỉ internet của họ là http://www. eatright. org.

b. Chất xơ trong thức ăn:

Thành phần thực vật như cellulose, gôm và pectin là những chất cơ thể không tiêu hóa được và gọi là chất "xơ" thức ăn. Các chất xơ không tan như cellulose hoặc hemicellulose như thấy ở trong não có xu hướng làm tăng nhu động ruột và có thể có lợi cho chức năng của ruột. Ngược lại, các chất xơ hoà tan như gôm và pectin thấy ở đậu, yến mạch hay vỏ táo có xu hướng làm chậm tốc độ hấp thu chất dinh dưỡng và như vậy sự hấp thu glucose giảm đi và có thể làm giảm nhẹ sự tăng đường huyết. Mặc dù trong khuyến cáo không bao gồm các chất bổ sung chứa chất xơ không tan như cho thêm cám, ADA khuyến cáo sử dụng các thực phẩm như yến mạch, ngũ cốc và đậu với lượng chất xơ hoà tan tương đối cao như là thành phần chủ yếu trong chế độ ăn của người đái tháo đường. Lượng chất xơ hoà tan cao trong khẩu phần ăn cũng có tác dụng tốt lên hàm lượng choresterol máu.

c. Các chất làm ngọt nhân tạo

Aspartam (Nutra - Sweet) được công nhận là chất làm ngọt thông dụng cho bệnh nhân đái tháo đường. Nó chứa hai acid amin (acid aspartic và

phenylalanin) kết hợp với tạo ra một chất dinh dưỡng ngọt gấp 180 lần sucrose. Hạn chế chủ yếu là nó không thể sử dụng để nướng hay để nấu vì không bền với nhiệt.

Một số chất làm ngọt không dinh dưỡng khác tiếp tục được sử dụng trong một số thực phẩm và đồ uống mặc dù FAD có cảnh báo về khả năng gây ung thư bàng quang tiềm tàng khi dùng kéo dài. Thông báo quan điểm của ADA năm 1994 kết luận rằng tất cả các chất làm ngọt không dinh dưỡng đã được FAD thông qua (như aspartam và saccharin) an toàn cho tất cả bệnh nhân đái tháo đường sử dụng.

Các chất dinh dưỡng làm ngọt như sorbitol và fructose đã trở nên thông dụng hơn. Ngoài ỉa chảy cấp do ăn một lượng lớn thức ăn chứa sorbitol, người ta còn đang xác định nguy cơ tương đối của chúng. Fructose là một hợp chất đường "tự nhiên", là chất ngọt tác dụng cao mà chỉ làm tăng nhẹ hàm lượng glucose huyết tương. Tuy nhiên, do tác dụng phụ tiềm tàng khi sử dụng lượng lớn fructose (đến 20% calo toàn phần) làm tăng cholesterol và LDL cholesterol huyết thanh. ADA cho rằng fructose nói chung không có ưu thế để sử dụng như chất ngọt trong chế độ ăn kiêng đái tháo đường. Quan điểm này không bao gồm các loại rau và quả chứa fructose hay các thức ăn ngọt chứa fructose ở mức điều độ.

2. Các thuốc uống điều trị tăng đường huyết

Các sulfonylurea vẫn là những thuốc uống hay được kê đơn nhất trong điều trị tăng đường huyết. Tuy nhiên, tháng 10 năm 1994 FDA cho phép một thuốc dòng biguanid là metformin được sử dụng trên lâm sàng. Khác với sulfonylurea hoạt động bằng cách kích thích tuỵ bài xuất nhiều insulin hơn, metformin làm giảm tăng đường huyết bằng cơ chế khác và là thuốc "tiết kiệm insulin" và không làm bệnh nhân đái tháo đường tăng cân. Vì những nguyên nhân này nó được xem là thuốc hàng đầu cho những bệnh nhân đái tháo đường béo phì với hội chứng kháng insulin cũng như dùng kết hợp với sulfonylurea đơn độc. FDA cho rằng metformin đạt được những tiêu chuẩn an toàn sau nhiều năm nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ và hơn 20 năm sử dụng ở hơn 70 nước trên thế giới. Khả năng gây toan lactic của nó chỉ bằng 1/10 của phenformin là một thuốc dòng biguanid khác, thuốc này đã bị loại khỏi thị trường từ năm 1977 ở Mỹ cũng như nhiều nước khác.

Loại thuốc uống chống tăng đường huyết thứ ba là các chất ức chế cạnh tranh với alpha-glucosidase ở ranh giới răng lược của ruột. Acarbose, một đại diện của lớp này, được FDA chứng nhận vào năm 1995. Nó có khuynh hướng

làm giảm sự tăng đường huyết sau bữa ăn bằng cách giảm hấp thu hầu hết các carbohydrat như starch, dextrin, maltose và sucrose (nhưng không ảnh hưởng tới lactose là chất có liên kết beta).

Bảng 10-7. Các thuốc uống chữa đái tháo đường

Thuốc	Hàm lượng viên thuốc	Liều dùng hàng ngày	Thời gian tác dụng	Giá cho 1 đơn vị (dola/mg)	Giá cho 30 ngày điều trị dựa trên liều cao nhất (dola)
Tolbutamide (Orinare)	250 và 500mg	0,5 - 2g chia làm 2 - 3 lần	6 - 12 giờ	0,12/500	14,4
Tolazamide* (Tolinase)	100,250 và 500mg	0,1 - 1g uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	0,12/100 0,26/250	30
Acetohexamide* (Dymelor)[2]	250 và 500mg	0,25 - 1,5g uống 1 lần hoặc chia 2 lần	8 - 24 giờ	0,26/250 0,38/500	34
Chlorpropamide* (Diabinese)[2]	100 và 250mg	0,1 - 0,5 uống 1 lần	24 - 72 giờ	0,06/100 0,12/250	7,2
Glyburide (Diabeta, Micronase)	1,25; 2,5 và 5mg	1,25 - 20mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	G: 0,48/5 B: 0,66/5	G : 57,6 B : 79,2
Glynase	1,5; 3 và 6mg	1,5 - 18mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	0,92/6	83,7
Glipizide (Glucotrol)	5 và 10mg	2,5 - 40mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần uống lúc đói	6 - 12 giờ	G: 0,31/5 G: 0,59/10 B: 0,70/10	G: 70,8 B :84
Glucotrol XL	5 và 10mg	20 - 30mg, ngày uống 1 lần	Đến 24 giờ	0,33/5 0,60/10	58,5
Glimeperide (Amaryl)	1,2 và 4mg	1 - 4mg uống 1 lần	Đến 24 giờ	0,69/4	20,7
Metformin (Glucophage)	500 và 850mg	1 - 2,55mg. Ngày 2-3 lần, mỗi lần 1 viên uống kèm bữa ăn	7 - 12 giờ	0,50/500 0,85/850	76
Acarbose (Precose)	50 và 100mg	75 - 300mg chia làm 3 lần uống ngay khi ăn miếng đầu tiên	4 giờ	0,45/50 0,59/100	53
Troglitazone (Rezulin)	200 và 400mg	200 - 600mg dùng 1 lần	24 - 30 giờ	3,74/200 5,33/400	264
Repaglinide (Prandin)	0,5; 1 và 2mg	4mg chia làm 2 lần uống 15 phút trước bữa sáng và bữa tối	3 giờ	1,66/4	49,8

* Có dạng thuốc gốc.

[1]Giá cho dược sĩ (giá bán buôn trung bình) cho 30 ngày điều trị dựa trên liều tối đa (chung khi có thể). Nguồn gốc: Sách đỏ về chủ đề thuốc, tháng 3 năm 1998 tập 17, số 3.

[2]Có sự giám sát trong khi sử dụng những công thức này là do chlorpropamide có nhiều tác dụng phụ (xem trong bài).

Loại thuốc uống chống tăng đường huyết thứ tư là các chất tăng cường tác dụng của insulin: các thiazolidinedion. Troglitazon được FDA chứng nhận cho sử dụng năm 1997 sau các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có hội chứng kháng insulin. Trong khi làm giảm sự tăng đường huyết và tăng lipid máu, nó không làm tăng cân và hạ đường huyết do thuốc.

Năm 1998, FDA chứng nhận **repaglinide**. Nó đại diện cho thuốc chống tăng đường huyết thế hệ thứ năm. Thuốc này kích thích bài tiết insulin mặc dù không có thành phần "sulfonilurea" trong cấu trúc của nó.

a. Các sulfonylurea (Bảng 10 - 7)

Cơ chế tác dụng của sulfonylurea khi sử dụng nhanh là do tăng cường tác dụng dinh dưỡng của insulin lên tế bào B của tụy. Sulfonylurea gắn đặc hiệu lên một thụ thể làm đóng kênh kali nhậy cảm ATP của tế bào B tụy, do đó làm mất phân cực màng tế bào. Kết quả là dòng calci ngoài tế bào đi vào trong qua kênh calci có cổng tĩnh điện làm cho các hạt chứa insulin chuyển động về phía bề mặt tế bào, làm tăng quá trình ngoại thực bào.

Hiện tại các sulfonylurea không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin trẻ tuổi có xu hướng bị nhiễm ceton do những thuốc này có vẻ phụ thuộc vào chức năng của tế bào B tụy. Khi thêm sulfonylurea cho các bệnh nhân typ 1 có ít hoặc không có tăng tác dụng của insulin trong việc kiểm soát insulin kéo dài. Đây là vấn đề đang tranh cãi về tác dụng ngoài tụy thực tế của sulfonylurea.

Sulfonylurea có lẽ thích hợp nhất để sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 nhẹ không béo phì, những người mà khi sử dụng cấp tập làm cải thiện pha sớm trong quá trình giải phóng insulin là quá trình kháng với kích thích glucose nhanh. Ở những bệnh nhân đái tháo đường béo phì và những người khác có mất mẫn cảm với lượng insulin lưu hành ở ngoại vi, việc quan trọng trước tiên là giảm cân. Khi tăng đường huyết ở người đái tháo đường nghiêm trọng hơn, với hậu quả tất yếu là tổn thương chức năng của tế bào B tụy, sulfonylurea có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết cho đến khi các biện pháp kết hợp như chế độ ăn, luyện tập và làm giảm cân có thể kéo dài sự cải thiện đường huyết mà không cần dùng đến các thuốc uống. Nói chung, sulfonylurea chống chỉ định cho những bệnh nhân bị suy gan, suy thận.

(1) Tolbutamide được đưa ra ở dạng viên 250 và 500 mg. Nó nhanh chóng bị oxy hóa ở gan thành những sản phẩm trao đổi chất không hoạt động. Thời gian hoạt động của nó tương đối ngắn (6 - 10 h). Sử dụng tolbutamid tốt nhất

là chia liều ra (nghĩa là 500 mg trước mỗi bữa ăn và khi đi ngủ). Tuy nhiên, một số bệnh nhân lại cần uống một hoặc hai viên mỗi ngày với liều tối đa 200 mg/ngày. Do thời gian tác dụng ngắn, tác dụng của nó không phụ thuộc vào chức năng thận, tolbutamide có lẽ là sulfonylurea sử dụng an toàn nhất. Ít khi thấy tolbutamide hạ đường huyết kéo dài, chủ yếu là ở những bệnh nhân đang sử dụng các sulfonylurea nhất định (sulfisoxazol), phenylbutazon để chữa đau khớp, hoặc thuốc uống chống nấm azole để chữa nấm candida. Những thuốc này cạnh tranh rõ rệt với tolbutamide giành hệ enzym oxy hóa trong gan, hệ qủa là tồn đọng ở mức cao sulfonylurea hoạt động, không được chuyển hóa trong tuần hoàn.

(2) Tolazamid được cung cấp ở dạng viên 100,200 và 500 mg. Nó có hiệu lực tương đương với chlopropamid nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn và không gây giữ nước. Tolazamid được hấp thu chậm hơn so với các sulfonylurea khác và tác dụng lên glucose máu chưa xuất hiện trong vài giờ. Thời gian tác dụng của nó có thể kéo dài đến 20 giờ với tác dụng hạ đường huyết tối đa trong khoảng 4 đến 14 giờ. Nó hiệu quả hơn tolbutamide và thường có tác dụng giống như các sulfonylurea tác dụng chậm khác, khi mà tolbutamide không có khả năng điều chỉnh sự tăng đường huyết trước bữa ăn sáng. Tolazamide được chuyển hóa thành nhiều hợp chất còn giữ tác dụng hạ đường huyết. Nếu cần sử dụng trên 500mg ngày thì liều cần được chia ra 2 lần một ngày. Liều dùng cao hơn 1000 mg một ngày không cải thiện được mức độ kiểm soát đường huyết.

(3) Acetohexamide được cung cấp ở dạng viên 250 và 500 mg. Thời gian tác dụng của nó vào khoảng 10 - 16 h, có tác dụng trung gian giữa tolbutamide và chlopropamid. Liều dùng 0,25 - 1,5 g uống một lần hoặc hai lần. Chuyển hoá ở gan nhanh nhưng sản phẩm chuyển hóa còn hoạt động.

(4) Chlopropamide được đưa ra ở dạng viên 100 và 250 mg. Thuốc này chuyển hóa chậm với thời gian bán phân huỷ 32 giờ, và khoảng 20-30% bài xuất ra nước tiểu ở dạng không đổi. Do các sản phẩm chuyển hóa còn giữ tác dụng hạ đường huyết, việc tiêu huỷ tác dụng sinh học hầu như hoàn toàn phụ thuộc hoạt động bài xuất của thận. Vì vậy, nó bị chống chỉ đinh cho bệnh nhân suy thận do tăng thời gian tác dụng và kéo dài thời gian bán phân huỷ. Liều duy trì trung bình là 250mg/ngày, uống một lần vào buổi sáng. Chlopropamid là một thuốc mạnh và tác dụng hạ đường huyết kéo dài, thông dụng hơn tolbutamid, đặc biệt ở người già chống chỉ định dùng chopropamid. Liều dùng trên 500 mg/ngày làm tăng nguy cơ vàng da ứ mật.

Khi bệnh nhân đang sử dụng chlopropamid, uống rượu có thể xảy ra đỏ mặt xuất hiện sau 8 phút và kéo dài 10 - 12 phút. Người ta tin là việc này phụ thuộc liều lượng và tương tự như phản ứng của disulfiram mặc dù nhẹ hơn nhiều.

Một biến chứng khi điều trị bằng chlopropamid là hạ natri huyết ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những người dùng thuốc lợi niệu. Chlopropamid vừa kích thích bài tiết vasopressin vừa tăng cường tác dụng của nó lên ống thận, gây hạ natri huyết. Tác dụng chống lợi niệu này của chlopropamid là tương đối riêng biệt, và do các sulfonylurea khác hiện nay trở nên tương đối hiệu quả mà không có bất lợi gây giữ nước hay ửng đỏ mặt khi uống rượu nên ít khi cần kê đơn chlopropamid.

(5) Các sulfonylurea thế hệ thứ hai (Glyburide, glipizide và glimeperide)

Các thuốc glyburide, glipizide và glimeperide mạnh gấp 100 đến 200 lần tolbutamide. Cần chú ý khi sử dụng những thuốc này cho bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc bệnh nhân già, những người mà hạ đường huyết kéo dài có thể đặc biệt nguy hiểm.

Những bệnh nhân đái tháo đường không đáp ứng với tolbutamide hoặc thậm chí cả tolazamide có thể đáp ứng với sulfonylurea thế hệ thứ nhất mạnh hơn là chlopropamide hoặc với bất cứ sulfonylurea thế hệ thứ hai nào. Không phải lúc nào cũng có lợi trong việc ổn định glucose máu khi thay chlopropamid với liều điều trị tối đa bằng thuốc thế hệ thứ hai với liều đó cho những bệnh nhân chưa đạt được việc kiểm soát glucose máu. Các thuốc sulfonylurea thế hệ thứ hai thường đắt hơn thế hệ thứ nhất.

(a) Glyburide

Glyburide được đưa ra ở dạng viên 1,25; 2,5 và 5 mg. Liều bắt đầu là 2,5 mg/ngày và liều duy trì trung bình là 5 - 10 mg/ngày uống một lần. Khuyến cáo không sử dụng liều duy trì trên 20mg/ngày. Một số báo cáo cho rằng liều điều trị hàng ngày tối đa là 10 mg, liều 15 - 20 mg không có lợi ích hơn ở những bệnh nhân đáp ứng kém còn liều trên 20 mg thực sự làm xấu đi tình trạng đường huyết. Glyburide được chuyển hóa ở gan thành các sản phẩm có hoạt tính hạ đường huyết thấp đến mức mà chúng được coi là không quan trọng về mặt lâm sàng. Mặc dù xét nghiệm đặc hiệu về hợp chất chuyển hóa cho rằng thời gian bán phân huỷ chỉ là 1 - 2 giờ nhưng tác dụng sinh học của glyburide kéo dài rõ rệt 24 giờ sau khi cho bệnh nhân đái tháo đường uống liều duy nhất vào buổi sáng. Glyburide là một chất đặc biệt trong nhóm

sulfonylurea vì nó không chỉ gắn ới thụ thể trên màng tế bào B tụy mà còn trở nên cách biệt bên trong tế bào B. Điều này giải thích tại sao tác dụng sinh học của nó kéo dài, mặc dù thời gian bán phân huỷ trong tuần hoàn tương đối ngắn. Gần đây, một dạng glyburide "được micron hóa" trên thị trường là "Press Tab" dễ dàng chia thành hai nửa bằng cách ấn nhẹ nếu cần thiết - được trình bày dưới dạng viên 1,5 mg; 3 mg và 6 mg.

Glyburide có ít tác dụng phụ ngoài tiềm năng gây hạ đường huyết. Ít khi thấy có đỏ ửng mặt sau khi uống rượu. Thuốc không gây giữ nước mà làm tăng nhẹ thanh thải nước tự do. Glyburide chống chỉ định tuyệt đối khi có tổn thương gan và không nên sử dụng cho bệnh nhân suy thận, bệnh nhân cao tuổi hay những người mà có thể bị nguy cơ nghiêm trọng do cơn hạ đường huyết.

(b) Glipizide được đưa ra ở dạng viên 5 và 10 mg. Để đạt được tác dụng tối đa làm giảm sự tăng đường huyết sau bữa ăn, cần uống thuốc này 30 phút trước bēa ăn do tốc độ hấp thu của thuốc bị chậm lại khi thuốc uống cùng với bữa ăn. Liều khuyến cáo ban đầu là 5mg/ngày đến 15mg/ngày, uống một lần trước bữa sáng. Khi cần dùng liều cao hơn thì phải chia ra và uống trước bữa ăn. Liều khuyến cáo tối đa là 40 mg/ngày mặc dù liều trên 200 mg có lẽ ít có lợi ở những người đáp ứng kém.

Ít nhất 90% glipizide chuyển hoá trong gan thành sản phẩm bất hoạt và 10% bài xuất qua nước tiểu ở dạng không đổi. Vì thế, điều trị bằng glipizid chống chỉ định cho bệnh nhân có tổn thương gan và thận do họ có nguy cơ cao bị hạ đường huyết nhưng vì tác dụng của nó có hiệu quả thấp, thời gian ngắn nên ưu tiên sử dụng glipizide cho người cao tuổi. Gần đây, trên thị trường có một loại glipizide mới là Glucocentrol - XL ở dạng viên 5 mg và 10 mg. Thuốc này có khả năng kéo dài thời gian giải phóng khi đi qua ống dạ dày - ruột với hiệu quả làm giảm sự tăng đường huyết trước bữa sáng cao hơn so với viên glipizide chuẩn giải phóng vừa, tác dụng ngắn. Tuy nhiên, dạng thuốc này có vẻ mất đi thiên hướng thấp hơn của nó trong hạ đường huyết nghiêm trọng so với gliburide tác dụng kéo dài mà không thể hiện bất kỳ lợi thế điều trị nào so với glyburide.

(c) Glimeperide: dạng sulfonylurea này uống một lần trong ngày như là đơn trị liệu hoặc kết hợp với insulin để hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường, những người không kiểm soát nổi hàm lượng glucose huyết của họ bằng ăn kiêng và luyện tập. Glimeperide làm hạ đường huyết với liều thấp

nhất so với bất kỳ chất sulfonylurea nào và có xu hướng làm tăng tỷ lệ hiệu quả/giá thành của nó. Liều duy nhất hàng ngày 1 mg là có tác dụng và liều khuyến cáo tối đa là 8 mg. Thuốc có tác dụng kéo dài với thời gian bán phân hủy là 5 giờ, cho phép uống một lần trong ngày. Điều này cải thiện việc thực hiện điều trị. Nó chuyển hóa hoàn toàn trong gan thành những sản phẩm chuyển hóa bất hoạt tương đối.

b. Metformin và các biguanid khác

Các thuốc biguanid được đưa ra sử dụng những năm 1950 để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Phenformin được sử dụng ở Mỹ đến năm 1977, khi nó bị ngừng lưu thông do liên quan với nhiễm toan lactic. Ở đây chỉ bàn đến metformin.

Metformin (1,1 - dimethylbiguanid hydrochlorid) được giới thiệu ở Pháp năm 1957 là một thuốc uống chữa đái tháo đường typ 2, sử dụng một mình hoặc kết hợp với sulfonylurea. Nó được quảng cáo dưới tên phụ là Glucophage.

(1) Dược lý lâm sàng

Vẫn chưa rõ cơ chế tác dụng chính xác của metformin. Nó làm giảm cả hàm lượng glucose máu lúc đói và mức độ tăng đường huyết sau bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 nhưng không gây hạ đường huyết lúc đói ở người bình thường. Metformin không làm tăng tác dụng của insulin nhưng đặc biệt có hiệu quả làm giảm quá trình tạo mới glucose ở gan bằng cách ngăn cản oxy hóa lactat và tiếp nhận ở gan. Một cơ chế khác được đưa ra là làm chậm hấp thu glucose ở ống dạ dày - ruột và tăng tiếp nhận ở cơ vân. Hiện tượng này được ghi nhận ở một số chứ không phải tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Do metformin có nồng độ cao trong tế bào ruột sau khi uống, nó làm tăng chuyển glucose thành lactat, do đó có thể làm giảm sự tăng đường huyết.

Metformin có thời gian bán phân hủy là 1,5 - 3 giờ, không gắn với protein huyết tương, không được chuyển hóa trong cơ thể người, được bài xuất ở ống thận dưới dạng không đổi.

(2) Chỉ định và liều lượng

Metformin có thể được sử dụng như chất thêm vào bữa ăn để kiểm soát sự tăng đường huyết và nó liên quan đến triệu chứng của bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đặc biệt ở những người béo phì hoặc người không đáp ứng tối ưu với liều sulfonylurea tối đa. Một tác dụng có lợi ngoại ý của metformin là xu hướng cải thiện tăng đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn và tăng lipid máu

ở người đái tháo đường béo phì mà không làm tăng cân liên quan với insulin hay sulfonylurea trị liệu. Metformin không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và chống chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường có suy gan hay suy thận, nghiện rượu hoặc thiên hướng gây ra thiếu oxy tổ chức.

Metformin có dạng viên 500 mg và 850 mg, liều dùng dao động từ 500 mg đến tối đa 2,55 g một ngày. Khuyến cáo dùng liều hiệu quả có thể thấp nhất. Quan trọng là metformin dùng theo liều được chia ra và kèm với bữa ăn để tránh những rối loạn nhỏ ở đường dạ dày - ruột. Phác đồ thông dụng có thể là uống một viên 500 mg ba lần một ngày vào bữa ăn hoặc viên 850 mg hai lần một ngày vào bữa sáng và bữa tối.

(3) Phản ứng phụ

Tác dụng phụ hay gặp nhất của metformin là các triệu chứng ở dạ dày - ruột (chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu ở bụng, ỉa chảy), xay ra ở gần 20% số bệnh nhân. Những tác dụng này liên quan với liều lượng, hay xảy ra lúc bắt đầu điều trị, thường chỉ thoáng qua. Tuy nhiên, ở 3 - 5% số bệnh nhân cần ngừng điều trị do ỉa chảy kéo dài.

Hạ đường huyết không xảy ra với liều điều trị của metformin. Do đó nó được coi là thuốc "cân bằng đường huyết" hay "chống tăng đường huyết" hơn là thuốc uống hạ đường huyết. Ít khi thấy tác dụng độc với da và máu.

Nhiễm toan lactic (xem ở dưới) được ghi nhận là một tác dụng phụ của metformin nhưng ít gặp, khác với phenformin. Trong khi metformin với liều điều trị làm giảm tiếp nhận lactat ở gan, hàm lượng lactat huyết thanh chỉ tăng tối thiểu nếu có do các cơ quan khác như thận có thể loại bỏ lượng thừa nhẹ đó. Tuy nhiên, khi xảy ra thiếu oxy tổ chức, bệnh nhân điều trị bằng metformin có nguy cơ cao bị nhiễm toan lactic do việc loại bỏ lactat gây tổn thương. Tương tự, khi chức năng thận bị tổn thương ảnh hưởng đến không chỉ việc loại bỏ lactat mà còn đến bài xuất metformin ở thận, nồng độ metformin huyết tương tăng lên cao hơn ngưỡng điều trị nhiều và ức chế sự tiếp nhận ở gan đủ để khêu gợi nhiễm toan lactic mà không liên quan với tăng sản xuất acid lactic. Hầu hết tất cả các trường hợp được ghi nhận có các đối tượng với các yếu tố nguy cơ liên quan thì phải chống chỉ định sử dụng nó (suy thận, gan, tim, hô hấp, nghiện rượu, người cao tuổi). Suy thận cấp có thể xảy ra rất hiếm ở những bệnh nhân nhất định sử dụng chất phóng xạ cản quang. Do đó mà cần ngừng tạm thời điều trị bằng metformin vào ngày thử test và 2 ngày sau khi tiêm chất phóng xạ cản quang để ngừa nhiễm toan lactic tiềm tàng nếu có suy thận.

C. Các chất ức chế alpha-glucosidase

Acarbose là một chất tương tự oligosaccharid. Chất này gắn với disaccharide ở ruột mạnh gấp 1000 lần carbonhydrat thức ăn hay sucrose. Sự ức chế cạnh tranh anpha-glucosidase này hạn chế tăng glucose sau bữa ăn và kết quả là tiết kiệm insulin. Khi sử dụng điều trị bệnh nhân tăng đường huyết, nó có hiệu quả chung nhẹ, làm giảm hemoglobin A_{1c} chỉ 0,5 - 1% và giảm tăng đường huyết sau bữa ăn khoảng 30 - 50%. Tác dụng phụ chủ yếu thấy ở 20 - 30% số bệnh nhân là đầy hơi. Đây là do carbonhydrat không được tiêu hoá đạt tới ruột già, nơi tạo ra hơi dưới tác dụng của hệ vi khuẩn ruột. Trong 3% số trường hợp có ỉa chảy. Rối loạn dạ dày ruột này có khuynh hướng ngăn cản việc sử dụng carbonhydrat dư thừa và thúc đẩy xu hướng cải thiện bệnh ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 với chế độ ăn kiêng của họ. Liều acarbose khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg hai lần một ngày, tăng dần lên 100 mg ba lần một ngày. Để có lợi tối đa với tăng đường huyết sau bữa ăn, cần uống acarbose kèm với miếng thức ăn đầu tiên. Khi dùng acarbose một mình không có nguy cơ hạ đường huyết. Tuy nhiên, khi kết hợp với insulin hoặc sulfonylurea, nó có thể làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết bởi những chất này. Trong các thử nghiệm lâm sàng người ta ghi nhận thấy có sự tăng nhẹ các aminotransferase của gan (5% so với 2% nhóm chứng, đặc biệt với liều trên 300 mg/ngày. Nồng độ của chúng thường trở về bình thường khi ngừng thuốc.

d. Các thuốc làm tăng mẫn cảm với insulin (thiazolidinedion)

Troglitazon, một đại diện của nhóm thuốc uống mới chống đái tháo đường này, mới được FDA chứng nhận để sử dụng cho những bệnh nhân kháng insulin có đáp ứng kém với insulin trị liệu. Các thử nghiệm lâm sàng với liều 400 mg/ngày cho thấy có kết quả trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đặc biệt khi họ có hội chứng kháng insulin. Ở 2% số người tham gia, các enzym gan tăng trên ba lần so với bình thường nhưng trở về bình thường khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, những báo cáo sau bán hàng về tổn thương gan do troglitazon làm dấy lên một số lo ngại. Ở Mỹ và Nhật trong khoảng 600.000 bệnh nhân điều trị có 150 trường hợp tác dụng có hại với gan được ghi nhận, trong đó có năm trường hợp tử vong do suy gan, một trường hợp phải thay gan. Do đó, FDA kết luận rằng nồng độ enzym gan cần được đo trước khi điều trị bằng troglitazon và đo hàng tháng, trong vòng 6 tháng, rồi đo cách tháng trong 6 tháng sau và sau đó đo theo định kỳ.

Troglitazon có vẻ làm tăng tác dụng của insulin và có hiệu quả làm cải thiện sự tiêu huỷ glucose và làm giảm giải phóng glucose ở gan chỉ khi mà

hàm lượng insulin lưu hành ở mức thích hợp. Nó làm giảm sự tăng đường huyết, tăng triglycerid máu và tăng insulin máu và có khuynh hướng gây tăng nhẹ cả HDL và LDL - cholesterol ở bệnh nhân kháng insulin mà không gây tăng cân hay hạ đường huyết do thuốc. Nó không gây hạ đường huyết ở người bình thường. Chưa rõ cơ chế tác dụng của troglitazon nhưng để có tác dụng cần phải có insulin lưu hành và trạng thái trao đổi chất trong tình trạng kháng insulin. Giả thuyết được đưa ra là nó tác dụng lên một họ các yếu tố phiên mã, đặc biệt là thụ thể gamma hoạt hóa tăng sinh của peroxisome (PPAR γ :peroxisome proliferator - activated receptor gamma) làm tăng cường giải mã gen quy định insulin cần thiết cho trao đổi chất của carbohydrat và lipid.

Trong khi tác dụng phụ của troglitazon lên gan còn đang được làm sáng tỏ, nó cần được dự trữ cho bệnh nhân đái tháo đường kháng insulin nghiêm trọng hơn, những người mà đáp ứng kém với cách điều trị thông thường hoặc ở người béo phì có kháng insulin vừa mà có đáp ứng kém với insulin hoặc cho người có chức năng thận suy giảm bị chống chỉ định sử dụng metformin. Troglitazon chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành các sản phẩm không hoạt động nên có ích cho những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương.

e. Các chất tăng cường tác dụng của insulin không thuộc sulfonylurea

Repaglinide là thuốc uống mới hạ đường huyết được FDA chấp nhận gần đây. Nó không phải sulfonylurea là chất làm đóng kênh kali nhạy cảm ATP mà với động học gắn rất khác với sulfonylurea. Tính chất đặc biệt của nó bao gồm khả năng hấp thu rất nhanh từ ruột và chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành sản phẩm mật bất hoạt, tạo cho nó thời gian bán phân huỷ trong huyết tương ngắn hơn 1 giờ. Những động học này giống tác dụng của insulin nhanh và gợi ý giá trị tiềm tàng của repaglinid như là thuốc dùng trước bữa ăn cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và những người có bệnh thận.

f. Độ an toàn của các thuốc uống hạ đường huyết

Chương trình đái tháo đường nhóm các trường đại học (UGDP: University Group Diabetes Program) thông báo rằng số lượng tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng tolbutamide hoặc bằng thuốc không được dùng nữa là phenformin cao hơn so với cả bệnh nhân điều trị bằng insulin hay dùng placebo. Tranh luận diễn ra về giá trị của kết luận mà UGDP thu được vì có mối quan tâm tới sự không đồng nhất của quần thể được nghiên cứu những người béo phì chiếm ưu thế và do những đặc điểm

nhất định của mục đích nghiên cứu như sử dụng liều thuốc uống cố định. Hiện tại, nhãn mác cảnh báo về tử vong tim tiềm tàng được gắn vào mỗi hộp sulfonylurea hoặc metfomin, nhưng không có hạn chế trong khuyến cáo sử dụng chúng của Hiệp hội đái tháo đường của Mỹ.

Các phản ứng do sulfonylurea hiếm, gồm ửng đỏ da hay gây độc máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu máu thoáng qua), xảy ra ở chưa tới 0,1% số bệnh nhân.

3. Insulin

Insulin được chỉ định cho người đái tháo đường typ 1 cũng như người đái tháo đường typ 2 với giảm lượng insulin, những người mà tăng đường huyết không đáp ứng với ăn kiêng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc hạ đường huyết.

Với việc phát triển các chế phẩm insulin người tinh khiết, hiện tượng gây miễn dịch giảm rõ rệt, do đó làm giảm sự cố của những biến chứng điều trị như dị ứng insulin, kháng insulin do miễn dịch, teo mô mỡ tại chỗ tiêm. Tuy nhiên, công nghệ hiện đại vẫn chưa giải quyết được vấn đề phân bố insulin tối ưu. Vẫn chưa thể tạo ra các mẫu insulin bài tiết ra trong cửa bằng dung dịch insulin hoà tan hay huyền phù tác dụng chậm tiêm dưới da. Mặc dù vậy, với việc thay đổi chế độ ăn kiêng và luyện tập thích hợp và theo dõi cẩn thận, nồng độ đường huyết tĩnh mạch ở nhà, nó thường có thể đạt được kiểm soát đường huyết ở mức chấp nhận được bằng những hỗn hợp insulin tác dụng nhanh và chậm tiêm ít nhất hai lần một ngày hoặc bằng bơm tiêm dung dịch insulin xách tay.

a. Các đặc tính của chế phẩm insulin sẵn có

Các chế phẩm insulin thương mại khác với các mẫu ở động vật mà từ đó thu được chúng bởi độ tinh khiết, độ hoà tan, lúc bắt đầu và thời gian tác dụng của hoạt động sinh học của chúng. Ở Mỹ có 23 công thức insulin khác nhau.

(1) Các mẫu insulin

Hiện nay, insulin người được tạo ra bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN (insulin người tổng hợp). Nó được đưa ra sử dụng lâm sàng như Hunmulin (Eli Lilly) và Novolin (Novo Nordisk) và được pha chế như các công thức Regular (R), NPH (N), Lente (L) hay Ultralente (U) (xem bảng 10 - 8). Gần đây, một dạng tương tự tác dụng rất nhanh của insulin người với thay đổi các acid amin 28 và 29 của chuỗi B đã sẵn có để sử dụng cho người (xem Insulin Lispro, ở

dưới). Do giảm giá sản xuất insulin sinh tổng hợp, hãng Eli Lilly năm 1998 ngừng sản xuất chế phẩm chuẩn Iletin I của họ tạo bởi 70% insulin bò và 30% insulin lợn. Tuy nhiên, một lượng hạn chế insulin đơn dòng của lợn (Iletin II) do họ cung cấp vẫn sẵn có để sử dụng cho những bệnh nhân nhất định, những người mà đối với họ insulin động vật tác dụng kéo dài, bền vững có lợi so với insulin người. Giá của insulin người rẻ hơn một chút so với insulin lợn đã tinh chế.

(2) Độ tinh khiết của insulin

Những cải thiện trong kỹ thuật tinh chế insulin làm giảm hoặc loại bỏ tạp chất của tiền chất insulin là chất có cảm ứng với kháng thể kháng insulin. Insulin "tinh khiết" được xác định theo hướng dẫn của FDA là mức độ tinh khiết mà trong đó tạp chất Proinsulin ít hơn 10 ppm dù là được tách từ động vật hay sản xuất từ proinsulin sinh tổng hợp. Năm 1998, Eli Lilly ngừng sản xuất công thức insulin bò - lơn "chuẩn" của họ, chất này chứa khoảng 10 ppm đến 25 ppm proinsulin. Tất cả các sản phẩm insulin người và insulin lợn của Novo Nordisk và Eli Lilly hiện tại đều chứa dưới 10 ppm proinsulin và được dán nhãn "tinh khiết". Những insulin tinh khiết này vẫn giữ được hiệu quả khá tốt vì vậy nên giữ lạnh được khuyến cáo nhưng không phải cốt yếu. Trong thời gian đi du lịch, bảo đảm nguồn cung cấp insulin có thể vận chuyển sẵn sàng hàng tuần mà không mất đi hiệu quả nếu được bảo vệ quá nóng hay quá lạnh.

(3) Nồng độ insulin

Hiện tại, hầu hết các insulin sẵn có ở nồng độ 100 đơn vị/ml(U 100) và tất cả được pha chế ở dạng lọ 10 ml. Với sự thông dụng của các bơm tiêm insulin tiệt trùng "liều thấp" (0,5 hay 0,3 ml), có thể do U100 với độ chính xác chấp nhận được ở liều 1 - 2 đơn vị. Để sử dụng cho những trường hợp hiếm gặp như kháng insulin nghiêm trọng cần sử dụng lượng lớn insulin, có U 500 insulin người chính thức (Humulin R) của hãng Eli Lilly.

b. Các chế phẩm insulin (Bảng 10 - 8)

Bốn dạng insulin chủ yếu đang có là (1) tác dụng cực nhanh bắt đầu rất nhanh và thời gian tác dụng ngắn, (2) tác dụng nhanh: bắt đầu tác dụng rất nhanh, (3) tác dụng trung bình, (4) tác dụng chậm, với bắt đầu tác dụng chậm (Bảng 10 - 8 và hình 10 - 1). Insulin tác dụng cực nhanh được pha chế thành dung dịch trong suốt có pH trung tính và chứa một lượng kẽm nhỏ để cải thiện độ bền và kỳ hạn của chúng. Tất cả các insulin thương mại khác

được biến đổi để tạo tác dụng kéo dài và được chế biến thành huyền phù đục ở pH trung tính hoặc với protamin trong chất đệm phosphat (NPH insulin) hoặc với kẽm nhiều loại nồng độ trong chất đệm acetat. Những huyền phù insulin này được chế tạo chỉ để sử dụng dưới da, trong khi insulin tác dụng nhanh và cực nhanh còn có thể dùng đường tĩnh mạch.

(1) Insulin tác dụng cực nhanh

Insulin lispro (Humalog) là một chất tương tự insulin mới được chế tạo bằng công nghệ tái tổ hợp, trong đó hai acid amin gần đoạn cuối của chuỗi B được đảo chỗ: proline ở vị trí B28 được chuyển sang chỗ B29 và lysine được chuyển từ B29 sang B28. Đổi chỗ hai acid amin này có kết quả là ít thiên hướng tạo ra vòng sáu cạnh hơn insulin người. Khi được tiêm dưới da, insulin lispro nhanh chóng tách thành các đơn phân và được hấp thụ rất nhanh đạt giá trị trong huyết tương ở đỉnh sau 1 giờ - khác với insulin người thông thường, chất các vòng sáu cạnh cần nhiều thời gian hơn để phân tách và hấp thụ. hơn nữa việc đổi chỗ hai acid amin này không ảnh hưởng tới việc gắn kết insulin lispro với thụ thể insulin, thời gian bán phân huỷ lưu hành hay khả năng gây miễn dịch. Tất cả các đặc tính này tương tự insulin thường của người. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian tối ưu để tiêm dưới da trước bữa ăn của insulin lispro và insulin người thông thường tương ứng là 20 và 60 phút trước bữa ăn cho bệnh nhân đái tháo đường cần điều trị tích cực bằng insulin.

Trong khi tác dụng đầu cực nhanh này của insulin lispo được hoan nghênh như là một thuận lợi lớn cho bệnh nhân đái tháo đường là những người chống lại việc đợi tới 60 phút sau khi tiêm insulin người, carbohydrat dễ hấp thu thích hợp trong bữa ăn để tránh hạ đường huyết trong khi ăn. Hơn nữa, một đặc tính của insulin lispo là giảm tần số bị hạ đường huyết muộn sau bữa ăn do thời gian tác dụng của nó, khác với insulin người thông thường, không kéo dài khi tăng liều insulin. Không kể tới liều insulin lispo tiêm dưới da, thời gian tác dụng của nó chưa tới 3 - 4 giờ. Trái lại insulin người ở liều trung bình (15 - 40 đơn vị) kéo dài hơn nhiều, với thời gian tác dụng tỷ lệ với liều dùng. Khi FDA chấp nhận insulin lispo cần được bác sỹ kê đơn và theo dõi cho đến khi bệnh nhân có kinh nghiệm về được động học mới của nó.

Bảng 27 - 8. Các chế phẩm insulin có ở Mỹ[1, 2]

Chế phẩm	Nguồn gốc	Hàm lượng (đơn vị)	Giá thành (Dola)[2]
Insulin tác dụng cực nhanh			
Insulin lispo (Humalog, Lilly)	Tương tự người (tái tổ hợp)	100	24,98
Insulin tác dụng nhanh **Chuẩn [3]**			
Regular Iletin (Lilly)	Bò và lợn	100	18,87
"Đã tinh chế"[4] Regular (Novo Nordisk)[5]	Lợn hoặc người	100	Lợn: 28,88
Regular Humulin (Lilly)	Người	100, 500	19,84; 142,73
Regular Iletin II (Lilly)	Lợn	100, 500	28,88; 149,52
Velosulin (Novo Nordisk)[6]	Người	100	24,96
Insulin tác dụng vừa **Chuẩn [3]**			
Lente Iletin I (Lilly)	Bò và lợn	100	17,68
NPH Iletin I (Lilly)	Bò và lợn	100	17,68
"Đã tinh chế"[4]			
Lente Humulin (lilly)	Người	100	19,84
Lente Iletin II (Lilly)	Lợn	100	28,88
Lente (Novo Nordisk)	Lợn hoặc người	100	28,88
NPH Humulin (Lilly)	Người	100	19,84
NPH Iletin II (Lilly)	Lợn	100	28,88
NPH (Novo Nordisk)	Lợn hoặc người	100	28,88
Insulin được trộn trước (% NPH, % regular)			
Novolin 70/30 (Novo Nordisk)	Người	100	19,84
Humulin 70/30 và 50/50 (Lilly)	Người	100	19,84
Insulin tác dụng kéo dài **"Đã tinh chế"[4]**			
Ultralente Humulin (Lilly)	Người	100	19,84

[1] Biến đổi và tái sản xuất theo giấy phép của Hatzung BG (thu thập): Dược lý cơ sở và lâm sàng, xuất bản lần thứ 7, Appleton & Lange 1997.

[2] Tất cả các thuốc này (ngoại trừ insulin lispo và 500 đơn vị) có sẵn mà không cần kê đơn. Giá cho dược sỹ (giá bán buôn trung bình) cho lọ 100ml. Nguồn gốc: Drug Topics Red Book, March 1988; Vol 17 No3. Giá bán buôn cho tất cả các chế phẩm (ngoại trừ insulin lispo và 500 đơn vị) là tương tự.

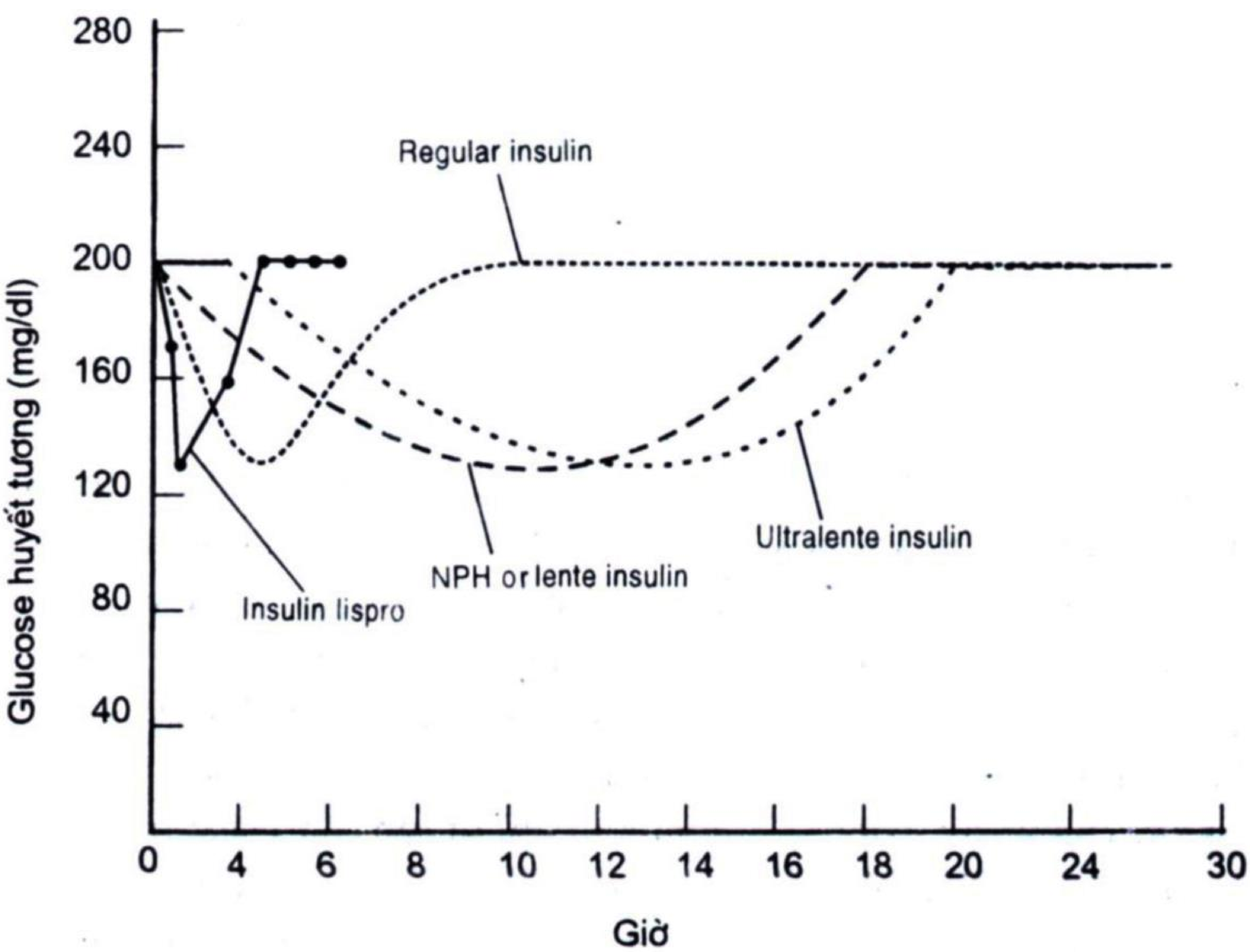
[3] Trên 10 nhưng dưới 25ppm proinsulin.

[4] Dưới 10ppm proinsulin.

[5] Inssulin người của Novo Nordisk được gọi là Novolin R,L và N.

[6] Velosulin chứa hệ đệm phosphat, giúp cho việc sử dụng nó tránh được ngưng kết insulin ở ống bơm nhưng loại trừ nó hoà trộn với lente insulin.

(2) Insulin tác dụng nhanh: Insulin thường là loại insulin kết hợp với kẽm ở dạng tinh thể hoà tan được có tác dụng nhanh. Tác dụng của nó xuất hiện sau khi tiêm dưới da 30 phút và kéo dài 5 - 7 h khi dùng liều lượng thông thường. Insulin thường truyền tĩnh mạch đặc biệt có ích trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton hay cần dùng insulin trước và sau phẫu thuật. Khi cần cấp cứu tăng đường huyết bằng insulin truyền tĩnh mạch, insulin lispo không có ưu thế hơn insulin người thông thường là chất ngay lập tức chuyển thành dạng đơn phân khi dùng đường tĩnh mạch và có giá thấp hơn insulin lispo 30 - 40%. Insulin thường được chỉ định khi có yêu cầu insulin sử dụng dưới da biến đổi rất nhanh, như sau phẫu thuật hay trong nhiễm khuẩn cấp, mặc dù insulin lispo có thể được ưu tiên hơn trong những trường hợp này.



Hình 10 - 1: Phạm vi và thời gian tác dụng của nhiều loại insulin (ở bệnh nhân đái tháo đường). Thời gian kéo dài ra đáng kể khi liều thuốc tăng trên liều điều trị (ngoại trừ insulin lispro)

Khi sử dụng insulin trong chất đơn phosphat có lẽ sẽ giảm được sự ngưng kết dung dịch insulin có thể cản trở việc đặt ống bơm insulin. Insulin người, Velosulin của Novo Nordisk là insulin thường trong chất đệm duy nhất có sẵn cho những người dùng bơm máy. Mặc dù các thiết bị tiêm truyền được

làm bằng những vật liệu mới như polyphin có khả năng làm giảm xu hướng ngưng kết insulin thường không có trong chất đệm, vẫn nên khuyến cáo việc sử dụng Velosulin trong chất đệm cho bơm insulin. Một điều đáng lo ngại rằng do insulin lispro hấp thụ nhanh hơn cho nên nó có thể đưa đến nguy cơ tăng đường huyết và chứng nhiễm ceton khi hỏng bơm hơn so với những gì xảy ra với insulin người. Các thử nghiệm lâm sàng đang có tiến bộ trong việc giải quyết vấn đề này.

(3) Insulin tác dụng vừa và chậm

Insulin chậm (lente insulin) là hỗn hợp của 30% insulin bán chậm (kết tủa vô định hình của insulin với ion kẽm) với 70% insulin cực chậm (tinh thể không tan của kẽm và insulin). Nó bắt đầu tác dụng bị chậm tới 2 giờ (hình 10-1), và do tác dụng của nó thường dưới 24 giờ (trong khoảng 18 - 24 giờ), đa số bệnh nhân cần tiêm ít nhất 2 lần một ngày để duy trì hiệu quả của insulin. Insulin chậm có tác dụng cao nhất ở hầu hết các bệnh nhân trong khoảng 8 và 12 giờ nhưng cần xét đến thời gian đáp ứng tối đa có các biến động ở các cá nhân khi tác động vào các dạng đáp ứng đường huyết không bình thường và không mong muốn với từng bệnh nhân riêng rẽ. Trong khi insulin chậm là loại hay dùng nhất trong dòng tác dụng chậm, đặc biệt khi phối hợp với insulin thường, gần đây lại nổi lên việc phối hợp insulin cực chậm với nhiều lần tiêm nồng độ insulin tác dụng nhanh (insulin thường hay insulin lispro) như là phương tiện nhằm điều chỉnh tối ưu cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Insulin cực chậm tạo ra từ insulin bò có tác dụng bắt đầu rất chậm và kéo dài (hình 10 - 1), và việc sử dụng nó một hay hai lần một ngày được ủng hộ để tạo insulin cơ sở so với hàm lượng đạt được do bài tiết insulin nội sinh cơ sở hay tốc độ tiêm truyền được đặt chương trình qua đêm trong bơm insulin. Không may là các nhà sản xuất không sản xuất insulin cực chậm từ bò nữa và chỉ có insulin cực chậm có tác dụng nhanh hơn nhiều tạo ra từ insulin người (Bảng 10 - 8). Do nó có tác dụng kéo dài ít hơn so với insulin cực chậm từ bò (chất mà thường đạt được hàm lượng insulin nền đủ yêu cầu với chỉ một lần tiêm trong ngày). Người ta khuyến nghị chia liều Humulin cực chậm thành hai lần dùng đều nhau trong ngày.

NPH insulin (Protamin trung tính Hagedorn hay isophan): là một insulin tác dụng vừa, Khởi đầu tác dụng của nó bị chậm lại do kết hợp với hai phần insulin kẽm ở dạng tinh thể tan với một phần insulin kẽm trong protamin. Sự kết hợp này tạo ra lượng insulin và protamin tương đương, vì thế không chất nào có ở dạng đơn giản ("inphan").

Thời điểm bắt đầu và thời gian tác dụng của NPH insulin có thể so với insulin chậm (hình 10-1). Nó thường được trộn với insulin thường và dùng ít nhất hai lần một ngày để thay thế insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Đôi khi những lọ nhỏ chứa insulin có khuynh hướng vón cục bất thường những chất chứa đựng trong đó hoặc "phủ một lớp" lên lọ đựng cùng với sự mất hụt đáng kể hoạt tính sinh học. Sự kém bền vững này hiếm gặp và có thể xảy ra ít hơn nếu insulin người NPH được làm lạnh và không sử dụng nếu lọ chứa không sử dụng sau 1 tháng.

(4) Hỗn hợp insulin

Do các loại insulin vừa cần nhiều thời gian để đạt được nồng độ thích hợp, khi sử dụng chúng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cần bổ sung insulin thường trước bữa ăn. Người ta đã xác định rõ ràng hỗn hợp insulin chứa tỷ lệ insulin chậm cao hơn insulin thường có thể làm chậm phản ứng nhanh của insulin thường trong hỗn hợp. Lượng kẽm thừa trong insulin chậm gắn với insulin hoà tan và làm chậm tác dụng của nó, đặc biệt khi insulin thường có tỷ lệ tương đối nhỏ khi trộn với insulin chậm (thí dụ: một phần insulin thường với $1\frac{1}{2}$ phần insulin chậm hay nhiều hơn). Chế phẩm NPH không chứa Protamin dư thừa, do đó không làm chậm hấp thụ của insulin thường đã được trộn. Do đó nó là insulin chậm được ưu tiên khi hỗn hợp với insulin vừa hay insulin thường được trộn với nhau trong một bơm tiêm và tiêm dưới da theo liều chia ra trước bữa sáng và bữa tối. Người ta khuyến cáo rằng insulin thường ngừng dùng trước, sau đó đến insulin NPH. Không nên cố trộn các insulin trong các bơm tiêm, nên tiêm ngay sau khi lấy thuốc hoặc vào bơm tiêm. Các insulin trộn trước bền vững (70% NPH và 30% insulin thường hoặc 50% mỗi loại) có sẵn tạo thuận tiện cho các bệnh nhận có khó khăn trong việc trộn insulin do vấn đề thị giác hay mất đi sự khéo léo của tay.

Cùng với việc tăng sử dụng insulin lispro tác dụng cực nhanh như là một insulin dùng trước bữa ăn thông dụng và thuận tiện, có chứng cứ rằng sự phối hợp với một insulin chậm hơn là cần thiết để giữ vững sự kiểm soát đường huyết sau khi hấp thu. Người ta đã chứng minh rằng có thể trộn nhanh insulin lispro hoặc với NPH hoặc với insulin cực chậm mà không ảnh hưởng tới tốc độ hấp thụ nhanh của nó. Tuy nhiên, chế phẩm trộn trước 70% NPH và 30% insulin lispro có kết quả làm mất đi insulin lispro ở các mức độ khác nhau do insulin người trong phức hợp protamin được thay thế một phần bởi insulin lispro. Insulin vừa này được gọi là "NPL" (Neutral Protamin

Lispro = Protamin Lispro trung tính) có thời gian tác dụng như insulin NPH. Nó có ưu thế là được pha chế thành phức hợp trộn trước và được thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong các lọ trộn trước, ví dụ 75% NPL/25% insulin lispro, 50% NPL/50% insulin lispro, và 25% NPL/75% insulin lispro. Kết quả sơ bộ của các nghiên cứu cho thấy hỗn hợp cuối cùng sử dụng trước mỗi bữa ăn đáp ứng như là một insulin dùng trước bữa ăn có giá trị để tối ưu hoá sự thay đổi đường huyết sau bữa ăn trong khi giữ vững nồng độ insulin cơ sở sau hấp thu. Khi đi ngủ, một mũi tiêm NPL riêng lẻ được thử để duy trì nồng độ insulin cơ sở qua đêm. Do insulin lispro kháng lại việc hình thành các khối sáu cạnh ở nồng độ dược lý nên nó có vẻ kháng lại sự kết tủa ở nồng độ kẽm cao và vì thế không thể sử dụng chế tạo dạng thuốc chậm và cực chậm. Tuy nhiên, sự thiếu khả năng kết tủa bởi kẽm lại cho phép nó có thể được trộn với bất cứ chất nào thuộc dòng insulin chậm - khác với dòng insulin chậm khi được trộn trước khi tiêm.

c. Các phương pháp sử dụng insulin

(1) Kim tiêm và bơm tiêm insulin

Các bơm tiêm có thể dùng sẵn bằng chất dẻo có gắn kim tiêm cực mảnh dài nửa inch (1 inch = 2,54 cm) có ở các cỡ 1ml; 0,5ml; 0,3ml và 0,25ml. Trong trường hợp cần dùng những liều insulin cực thấp, các bơm tiêm có thể sử dụng sẵn có kích cỡ đặc biệt 0,3ml và 0,25ml cho phép đo chính xác insulin 100 đơn vị thành các liều đến 30 hay 25 đơn vị tương ứng. Các bơm tiêm “liều thấp” ngày càng trở nên thông dụng do bệnh nhân đái tháo đường thường không cần dùng trên 25 - 30 đơn vị insulin trong một lần tiêm, trừ trường hợp kháng insulin nghiêm trọng. Có hai loại độ dài kim tiêm: ngắn 8mm và dài 12,7mm. Các kim dài thường được dùng cho bệnh nhân béo phì để làm giảm sự dao động trong hấp thụ insulin. Các kim tiêm cực mảnh cỡ 30 lanhgô làm giảm đau kim tiêm. Các bơm tiêm “có thể dùng sẵn” có thể được sử dụng lại cho đến khi kim bị cùn (thường sau 3 đến 5 lần tiêm). Có thể giữ vô khuẩn thích hợp để tránh nhiễm khuẩn khi tái sử dụng bằng cách đậy nắp kim tiêm. Có lẽ không nên lau kim bằng cồn vì nó có thể hoà tan lớp bọc silicon và làm đau tăng lên khi tiêm.

(2) Vị trí tiêm

Bất kỳ phần nào của cơ thể bao bọc bởi lớp da mềm đều có thể sử dụng như bụng, đùi, cánh tay, hông, và phần trên mông. Sự chuẩn bị bằng cồn không đòi hỏi trước khi tiêm miễn là da sạch. Vị trí tiêm được khuyến cáo thay đổi luân phiên để tránh làm chậm hấp thu khi có sơ hóa hay phì đại mỡ xảy ra do

tiêm lặp lại ở chỉ một chỗ duy nhất. Tuy nhiên, có sự dao động tương đối trong tốc độ hấp thu ở những chỗ khác nhau, đặc biệt khi luyện tập, có thể dẫn đến mất ổn định trong việc kiểm soát đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 nhất định nếu vị trí tiêm thay đổi quá nhiều ở các phần khác nhau của cơ thể. Tốt nhất là hạn chế vị trí tiêm ở một vùng duy nhất trong cơ thể và thay đổi vị trí trong phạm vi vùng đó. Vùng bụng được khuyến cáo để sử dụng tiêm dưới da do ở đó insulin thường hấp thu nhanh hơn so với các vị trí tiêm dưới da khác.

(3) Hệ thống phân tán insulin

Những cố gắng sử dụng insulin hoà tan bằng hệ thống "đường nhánh ngắn" (hệ thống tiêm truyền insulin được kiểm soát bởi glucose) đã thành công trong các trường hợp cấp như nhiễm toan ceton đái tháo đường hay sử dụng insulin cho người đái tháo đường trong thời gian phẫu thuật. Tuy nhiên, việc sử dụng hệ thống kéo dài bị ngăn cản bởi sự cần thiết hút máu liên tục để tới được phần tử nhạy bên ngoài và hệ thống bơm được lập trình sẵn có kích thước lớn.

Ở Mỹ, các bơm tiêm truyền insulin cả MiniMed và Disetronic đều sẵn có để phân tán insulin dưới da. Các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành để kiểm tra hiệu quả của bơm MiniMed cấy vào để phân tán vào màng bụng. Đối tượng chủ yếu để cung cấp insulin dưới da bằng phương pháp bơm insulin là những phụ nữ đái tháo đường mang thai hay những người có lịch trình công việc thay đổi với thời gian bữa ăn không dự đoán được và sử dụng kém dự trữ insulin. Bệnh nhân cần tuân thủ, biết và có khả năng theo dõi đường huyết của họ bốn đến sáu lần một ngày. Một số bệnh nhân có lịch trình công việc bất thường chọn cách phân tán insulin bằng bơm vì nó tạo ra sự uyển chuyển trạng thái quen ăn nóng, ít dao động đường huyết trong ngày và ít cơn tăng đường huyết trước bữa sáng hơn. Giá thành của bơm tiêm truyền cao và thời gian đầu điều trị cần sự giúp đỡ của bác sỹ và phụ tá đã hạn chế việc sử dụng nó cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mặc dù có những ưu thế tiềm tàng.

Các phương pháp chuẩn sử dụng insulin bằng nhiều liều tiêm dưới da insulin tác dụng nhanh hoà tan và liều duy nhất hoặc bằng insulin chậm hoặc insulin chậm hoặc insulin vừa vào thời gian đi ngủ được dùng rộng rãi trong điều trị insulin tích cực. Những chế độ tiêm này thường cho phép kiểm soát đường huyết chấp nhận được nếu việc theo dõi đường huyết được tập dượt.

Để tạo thuận lợi cho chế độ tiêm nhiều lần này, người ta giới thiệu dụng cụ tiêm cầm tay kích thước bằng chiếc bút trong có chứa ống đựng insulin người thường 100 đơn vị và kim có thể thụt ra thụt vào (NovoPen, NovolinPen, Insuject). Hãng Lilly có loại ống chứa loại bỏ sự cần thiết phải mang lọ insulin và bơm tiêm trong ngày để tiêm nhiều lần bổ trợ insulin tác dụng nhanh với một hay hai lần tiêm insulin tác dụng chậm để giữ vững nồng độ insulin cơ sở.

4. Điều trị bằng yếu tố tăng trưởng giống insulin (I6F - 1: Inssulin - like Growth facton - 1)

Ở những bệnh nhân kháng insulin nghiêm trọng có đáp ứng kém với insulin, nên sử dụng IGF - 1. IGF - 1 là một peptid gồm 70 acid amin có tính tương đồng với proinsulin người. Tiêm tĩnh mạch khối chứa 13nmol chất này gây hạ đường huyết ở người tương đương với khối chứa 1nmol insulin. Nhiều bệnh nhân kháng insulin nghiêm trọng do thụ thể insulin đột biến có đáp ứng với IGF - 1 nhưng không đáp ứng với insulin, cho thấy rằng tác dụng hạ đường huyết của IGF - 1 là tác dụng lên bản thân thụ thể của nó chứ không phải do tác dụng chéo lên thụ thể insulin. Mặc dù việc sử dụng nó trong nhiều trường hợp kháng insulin nghiêm trọng được ủng hộ, IGF - 1 cố thể kích thích tăng trưởng khối u và như vậy có câu hỏi nghiêm trọng về độ an toàn của nó không chỉ trong thời gian ngắn mà còn về lâu dài.

5. Điều trị bằng aspirin

Liều aspirin 85 - 325 mg dạng viên bao tan trong ruột dùng một lần trong ngày cho thấy tác dụng ức chế tiểu cầu tổng hợp thromboxan và làm giảm nguy cơ vữa xơ huyết khối mà không làm tăng nguy cơ xuất huyết ở thuỷ tinh thể hay ở dạ dày - ruột. Do bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ tử vong vì bệnh tim mạch cao gấp bốn lần, người ta khuyến cáo sử dụng viên bao aspirin tan trong ruột cho người lớn đái tháo đường có dấu hiệu bệnh mạch máu lớn hoặc những người có nguy cơ bệnh tim mạch tăng lên. Chống chỉ định aspirin trị liệu cho những bệnh nhân có dị ứng aspirin, nguy cơ chảy máu, mới chảy máu ở dạ dày - ruột hay bệnh gan hoạt động.

C. Những cân nhắc chung trong điều trị đái tháo đường

Những bệnh nhân đái tháo đường có thể có cuộc sống đầy đủ và vừa ý. Tuy nhiên, việc ăn uống "tự do" và hoạt động không hạn chế là không nên. Cho đến khi các phương pháp mới thay thế insulin được phát triển cho phép

phân phối insulin bình thường hơn để đáp ứng với nhu cầu trao đổi chất, cách ăn nhiều lần và việc tính lượng carbohydrat vẫn tiếp tục được khuyến nghị và những nghề nghiệp nhất định có mạo hiểm tiềm tàng cho bệnh nhân hoặc các yếu tố khác vẫn phải cấm do có nguy cơ hạ đường huyết. Hiệp hội đái tháo đường Mỹ sẽ hoạt động như là người bảo vệ cho bệnh nhân trong trường hợp có vấn đề nghề nghiệp.

Tập luyện làm tăng hiệu quả insulin, và luyện tập vừa phải là phương pháp tuyệt vời cải thiện việc sử dụng chất béo và carbohydrat ở bệnh nhân đái tháo đường. Một sự cân bằng hợp lý giữa khối lượng và tần số bữa ăn với tập luyện đều đặn vừa phải thường có thể ổn định liều lượng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường, những người mà dễ dàng chệch ra khỏi sự kiểm soát. Luyện tập căng thẳng có thể gây hạ đường huyết ở bệnh nhân không được chuẩn bị và do đó cần hướng dẫn cho bệnh nhân giảm liều insulin của họ khi tham gia tập luyện căng thẳng hoặc sử dụng lượng carbohydrat bổ sung. Tiêm insulin vào những chỗ xa nhất so với những cơ tham gia tập luyện có thể giúp tránh được hạ đường huyết do luyện tập, bởi vì insulin tiêm vào gần những cơ luyện tập có thể được huy động nhanh hơn.

Tất cả bệnh nhân đái tháo đường cần phải được hướng dẫn thích hợp về vệ sinh cá nhân, đặc biệt là chăm sóc chân (xem ở dưới), da và răng. Tất cả các nhiễm khuẩn (đặc biệt là nhiễm khuẩn mủ) khêu gợi giải phóng nhiều chất đối kháng insulin như catecholamin hay glucagon và do đó làm tăng đáng kể nhu cầu insulin. Trong thời gian nhiễm khuẩn thường phải điều chỉnh sự tăng đường huyết.

d. Thử nghiệm kiểm soát đái tháo đường và biến chứng

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Một nghiên cứu theo dõi 1991 bệnh nhân đái tháo đường typ 1 kéo dài ghi nhận thấy đường huyết “gần” bình thường làm chậm sự bắt đầu và là yếu tố chủ yếu làm chậm các biến chứng ở tiểu mạch máu và thần kinh trong đái tháo đường sau 10 năm tiếp theo.

Tiêm insulin nhiều lần (66%) hay bơm insulin (34%) được sử dụng cho nhóm điều trị tích cực gồm những người được hướng dẫn thay đổi cách điều trị của họ phụ thuộc vào theo dõi glucose thường xuyên. Nhóm điều trị thông thường sử dụng không quá hai lần tiêm và mục đích là trạng thái tốt trên lâm sàng và không cố gắng thay đổi điều trị dựa trên HbA_{1c} hay kết quả glucose của họ.

Ở một nửa trong số đối tượng, HbA_{1c} trung bình là 7,2% (bình thường: <6%) và glucose máu trung bình là 155mg/dl đạt được bằng cách điều trị tích cực. Trong khi đó nhóm bệnh nhân điều trị thông thường HbA_{1c} trung bình là 8,9% với glucose máu trung bình là 225mg/dl. Qua giai đoạn nghiên cứu kéo dài 7 năm, nguy cơ bệnh võng mạc,bệnh thận và bệnh thần kinh do đái tháo đường giảm 60% giữa hai nhóm.

Những bệnh nhân được điều trị tích cực có nguy cơ bị hạ đường huyết cao gấp ba lần cũng như xu hướng tăng cân nhiều hơn. Tuy nhiên, không có trường hợp tử vong nào được xác định do hạ đượng huyết cũng như dấu hiệu tổn thương rõ rệt do hạ đường huyết được phát hiện trong nghiên cứu DCCT.

Giải thích lại các thông số do thử nghiệm DCCT công bố rằng việc kiểm soát đường huyết "vừa phải" (HbA1c không cao hơn 2% ngưỡng trên của bình thường) tốt hơn kiểm soát "chặt chẽ" vì nó có ích trong việc làm giảm các biến chứng trong khi có ít cơn hạ đường huyết nghiêm trọng hơn.

Hiệp hội Đái tháo đường Mỹ nhất trí chung rằng điều trị insulin tích cực liên quan với thực hành tự điều trị thông thường cần phải trở thành điều trị chuẩn cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau tuổi dậy thì. Ngoại trừ những bệnh nhân có bệnh thận tiến triển hoặc người già bởi vì trong những nhóm này nguy cơ gây hại do hạ đường huyết lớn hơn những lợi thế của việc kiểm soát đường huyết chặt chẽ. Điều này đặc biệt đúng ở những trẻ nhỏ do não đang phát triển của chúng đặc biệt nhạy cảm với tổn thương do hạ đường huyết và những lợi ích do kiểm soát đường huyết ở những trẻ này bị hạn chế do những biến chứng của đái tháo đường không thấy xuất hiện cho đến những năm sau khi bắt đầu dậy thì.

Trong khi những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không được nghiên cứu trong DCCT, không có lý do tin rằng những hiệu quả của việc kiểm soát nồng độ dường huyết tốt hơn không được áp dụng cho bệnh nhân typ 2. Những bất thường của mắt, thận và thần kinh tương đối giống nhau ở cả 2 typ đái tháo đường, và có vẻ như cơ chế tác dụng cũng giống nhau. Tuy nhiên cần xem xét những khác biệt quan trọng. Do những bệnh nhân này chủ yếu là người cao tuổi với tỷ lệ bệnh mạch máu lớn cao, cơn hạ đường huyết nghiêm trọng gây ra nguy cơ cao hơn nhiều so với nó gây ra ở đái tháo đường typ 1 trẻ hơn điều trị tích cực bằng insulin. Hơn nữa bệnh nhân typ 2 béo phì được điều trị tích cực có tăng cân nhiều hơn. Những nguy cơ này quan trọng hơn với người bệnh typ 2 cao tuổi do họ có tỷ lệ bị bệnh vi mạch

máu trong thời gian dài ít có ảnh hưởng tới tỷ lệ bệnh tật và tử vong do những hậu quả của bệnh mạch máu lớn của họ còn tai hại hơn.

Nghiên cứu cộng tác của Hội cựu chiến binh về kiểm soát đường huyết và biến chứng ở người đái tháo đường typ 2 làm tăng sự quan tâm đối với các sự cố tim mạch chủ yếu hay xảy ra ở bệnh nhân typ 2 điều trị tích cực bằng insulin hơn so với những bệnh nhân điều trị insulin chuẩn. HbA_{1c} là 7,2% trong nhóm điều trị tích cực so với 9,5% trong nhóm điều trị chuẩn. Do những nghiên cứu này có thời gian tương đối ngắn (27 tháng) và cỡ mẫu nhỏ (n = 153), các nhà nghiên cứu đòi hỏi kéo dài thử nghiệm hơn trước khi kết luận về những bất lợi của điều trị insulin tích cực lên người đái tháo đường typ 2. Thử nghiệm tại nhiều trung tâm sẽ cho một số thông số giúp giải quyết những câu hỏi này. Hiện tại, Hiệp hội đái tháo đường Mỹ cho rằng cảm giác chung và điều chỉnh lâm sàng trên cơ sở từng cá nhân cần xác định mức độ kiểm soát đường huyết nào là thích hợp với người đái tháo đường typ 2.

Các bước trong xử trí bệnh nhân đái tháo đường

A. Khám để chẩn đoán

Bất cứ dấu hiệu nào của bệnh cảnh lâm sàng cho thấy có sự mất mẫn cảm của cơ quan cuối với insulin, như béo phì đều cần phải được xác định. Trong tiền sử gia đình cần ghi lại không chỉ về những trường hợp đái tháo đường của các thành viên khác trong gia đình mà còn lứa tuổi bắt đầu có quan hệ với béo phì hay không, có cần dùng insulin hay không. Những yếu tố khác làm tăng nguy cơ bệnh tim như tiền sử hút thuốc, tăng huyết áp hay tăng lipid máu hoặc sử dụng thuốc tránh thai cần phải được ghi lại.

Chẩn đoán cận lâm sàng khi có tư liệu về nồng độ glucose lúc đói trên 126mg/dl hoặc nồng độ sau bữa ăn cao kéo dài trên 200mg/dl và có hay không ceton niệu kèm với glucose niệu. Đo glycohemoglobin có ích trong việc đánh giá hiệu quả điều trị trong tương lai. Một số linh hoạt trong điều trị lâm sàng là thích hợp khi mà đái tháo đường ở người già với tăng đường huyết gần ranh giới.

HƯỚNG DẪN CHĂM SÓC CHÂN CHO NHỮNG NGƯỜI BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG HOẶC CÓ CÁC RỐI LOẠN MẠCH MÁU

Vệ sinh chân

(1) Rửa chân hàng ngày bằng xà phòng mềm và nước ấm. Làm khô kẽ giữa các ngón chân bằng áp lực. Không nên xoa xát mạnh vì nó có thể làm bong lớp da mỏng.

(2) Khi chân đã được làm khô, xoa dầu thực vật để giữ cho chúng mềm, ngăn những sự va chạm quá mức, loại bỏ chất bẩn, và phòng da bị khô. Cần chăm sóc để tránh sự mềm yếu của bàn chân.

(3) Nếu chân trở nên mềm và yếu, xoa với cồn một tuần một lần.

(4) Khi xoa chân, luôn luôn xoa đến đầu ngón chân. Nếu có giãn tĩnh mạch chân, xoa bóp chân phải rất nhẹ nhàng, không bao giờ xoa bóp cẳng chân.

(5) Nếu móng chân bị giòn và khô, làm chúng mềm bằng cách nhúng chúng vào nước ấm có pha 1 thìa cà phê borat natri, lau sạch quanh móng bằng que gỗ cam. Nếu móng dài quá, giũa chúng bằng ván mài.

Giũa chúng thẳng qua và không ngắn hơn tổ chức phần mềm nằm ở dưới của ngón chân. Không bao giờ cắt góc của móng. (Cần thông báo cho người chuyên chữa bệnh bàn chân nếu bệnh nhân bị đái tháo đường).

(6) Mang giầy gót thấp bằng da mềm ôm vừa bàn chân. Giầy phải có phần ngón rộng để không gây áp lực, vừa với phần cong, ôm vừa gần cổ chân. Chỉ đi giầy mới nửa giờ - một giờ trong ngày đầu tiên và mỗi ngày sau tăng một giờ. Đi tất ấm, dày,lỏng.

Điều trị chai và sừng chân

(1) Chai và sừng chân là do ma sát và sức ép, phần lớn là do giầy và tất không vừa.Đi giầy vừa khít chân sẽ không gây ma sát và lực ép.

(2) Để loại bỏ sừng hay chai chân thừa, ngâm bàn chân trong nước ấm sử dụng xà phòng mềm trong khoảng 10 phút, sau đó lau sạch tổ chức thừa bằng khăn mặt hay giũa. Không nên xé rách nó ra. Trong hoàn cảnh nào cũng không để da bị kích thích.

(3) Không cắt chai và sừng chân. Nếu cần quan tâm đến chúng thì khám người chuyên trị bệnh chân sẽ an toàn hơn.

(4) Phòng ngừa sự tạo thành sừng ở dưới gót chân bằng (a) luyện tập như là quay hay co duỗi ngón chân nhiều lần trong ngày; (b) kết thúc mỗi bước ở phần ngón chân chứ không ở phần gót; (c) đi giầy không quá ngắn và gót không cao.

Những trợ giúp trong điều trị tổn thương tuần hoàn (bàn chân lạnh)

(1) Không sử dụng thuốc lá ở bất cứ dạng nào. Thuốc lá làm co mạch máu và do đó làm giảm tuần hoàn.

(2) Giữ ấm, mang quần áo và tất ấm. Lạnh làm co mạch máu và giảm tuần hoàn.

(3) Không mang nịt vòng quanh làm ép vào mạch máu và giảm dòng máu.

(4) Không ngồi vắt chéo chân vì có thể ép vào động mạch ở cẳng chân và cắt đứt dòng máu tới bàn chân.

(5) Nếu bộ đồ giường không tiện lợi, đặt gối dưới ga ở chỗ đặt bàn chân trên giường.

(6) Không bôi bất cứ thuốc nào lên bàn chân mà không có chỉ dẫn của bác sĩ. Một số thuốc quá mạnh đối với chân có tuần hoàn kém.

(7) Không sử dụng nhiệt dưới dạng nước nóng, chai nước nóng hoặc đệm nóng mà chưa có sự ưng thuận của thầy thuốc. Ngay cả nóng vừa có thể làm tổn thương da nếu tuần hoàn kém.

(8) Nếu bàn chân ẩm hay bệnh nhân có xu hướng phát triển bàn chân lực sĩ, cần thoa bột phòng ngừa lên bàn chân, tất và giầy hàng ngày. Thay đổi giầy và tất ít nhất ngày một lần hoặc nhiều hơn.

Điều trị các vết trầy da

(1) Sơ cứu ban đầu thích hợp vô cùng quan trọng, thậm chí cả những tổn thương bề ngoài nhỏ. Khám bác sĩ ngay lập tức khi có bất kì ửng đỏ, phồng rộp, đau hay sưng. Bất kì một vết rách da nào cũng có thể bị loét hay hoại thư nếu như không được bác sĩ điều trị đúng.

(2) Bệnh nấm da (Bàn chân lực sĩ), bắt đầu bằng bong da và ngứa ở giữa các ngón chân hoặc mất màu và dầy các ngón chân, cần được bác sĩ hay người chuyên chữa bàn chân điều trị.

(3) Tránh sử dụng các chất kháng khuẩn gây kích thích như cồn iod.

(4) Sau khi có bất kì tổn thương nào, che vùng tổn thương bằng gạc tiệt trùng càng nhanh càng tốt. Gạc đó có thể mua ở hiệu thuốc. Nếu cần giữ chắc gạc thì chỉ nên dùng bằng giấy tốt hoặc bằng xeluoza (Băng Scotch).

(5) Kê cao chân khi chưa che vết thương thì tránh sử dụng chân càng nhiều càng tốt.

Các căn cứ đánh giá chủ yếu bao gồm triglycerid, cholesterol toàn phần và HDL - cholesterol huyết tương lúc đói, điện tâm đồ, xét nghiệm chức năng thận, nhịp mạch ngoại biên và khám thần kinh, khám chân và mắt giúp cho phương hướng đánh giá về sau.

B. Giáo dục bệnh nhân (luyện tập tự điều trị)

Do đái tháo đường là một rối loạn kéo dài, giáo dục bệnh nhân và gia đình có lẽ là bổn phận quan trọng nhất của người thầy thuốc chăm sóc ban đầu. Những người điều trị bệnh tốt nhất và bị ảnh hưởng rất rõ rệt bởi stress môi trường xung quanh, luyện tập, chế độ ăn và nhiễm khuẩn là bản thân bệnh nhân và gia đình họ."Chương trình giảng dạy" cần gồm cả những lời giải thích của bác sĩ và y tá về bản chất của đái tháo đường và nguy hiểm tiềm tàng trước mắt và lâu dài của nó và họ có thể nhận biết sớm việc phòng và điều trị như thế nào. Tầm quan trọng của việc thử đường trong máu mao mạch cần được nhấn mạnh , hướng dẫn thực hiện phép thử chính xác và ghi lại các kết quả thu được. Hơn nữa, cần cung cấp các thuật toán cho bệnh nhân để họ có thể điều chỉnh thời gian, liều insulin, lượng thức ăn và luyện tập tương ứng với giá trị glucose máu ghi được để kiểm soát đường huyết tối ưu. Mục đích kiểm soát đường huyết cần được nâng lên thích hợp ở những

bệnh nhân già do họ có nguy cơ cao nhất nếu bị hạ đường huyết và được lợi về lâu dài ít nhất từ việc kiểm soát đường huyết cứng nhắc. Cần tuyên truyền hiểu biết về vệ sinh cá nhân, bao gồm hướng dẫn chi tiết về chăm sóc chân cũng như hướng dẫn riêng về ăn kiêng và điều trị hạ đường huyết đặc hiệu. Cần nói cho bệnh nhân về những tổ chức cộng đồng như Hiệp hội đái tháo đường là nơi có thể phục vụ nguồn cung cấp kiến thức liên tục. Cuối cùng, phải thật nỗ lực thuyết phục những người hút thuốc mới bị đái tháo đường từ bỏ thói quen hút thuốc bởi vì những bệnh nhân không hút thuốc ít bị bệnh ở mạch máu ngoại vi lớn và bệnh suy võng mạc hơn.

C. Tự theo dõi đường huyết

Bệnh nhân tự theo dõi đường huyết đã cải thiện được việc kiểm soát đường huyết. Tự theo dõi đường huyết đặc biệt có ích cho những người đái tháo đường dễ bị tổn hại,tức là những người cố gắng kiểm soát đường ở mức "lý tưởng" như trong thời gian thai nghén, những bệnh nhân có ít hoặc không có cảnh báo sớm về cơn hạ đường huyết và những bệnh nhân có rối loạn chức năng bàng quang do bệnh thần kinh đái tháo đường hoặc tổn thương ngưỡng của thận với glucose.Tự theo dõi đường huyết được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng insulin. Các chuyên gia nhất trí rằng việc tự theo dõi đường huyết và sử dụng nó chính xác là làm phát triển dữ liệu giúp thực hiện các quyết định không chính thức hàng ngày cũng như để xác định khi có hoàn cảnh khẩn cấp. Nó đặc biệt có giá trị như là một công cụ giáo dục và rèn luyện làm tăng sự hiểu biết của bệnh nhân và gia đình họ.Giá trị của việc tự theo dõi phụ thuộc vào độ chính xác của kết quả thu được. Cần hướng dẫn cho bệnh nhân thao tác chính xác, cẩn thận, định cỡ chính xác, không lệ thuộc giá tiền của các mảnh giấy đo, để giữ kết quả chính xác và đặc biệt là phản ứng như thế nào với nồng độ đường huyết cao hoặc thấp ở mức không chấp nhận được với thao tác điều trị thích hợp.Tự theo dõi đường huyết đã chứng tỏ là một công cụ lâm sàng hiệu quả và an toàn, có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở các bệnh nhân làm đúng kĩ thuật.

D. Điều trị ban đầu

Việc điều trị cần phải được định rõ trên cơ sở typ đái tháo đường và nhu cầu riêng biệt của từng bệnh nhân. Tuy nhiên, những nguyên tắc chung nhất định cần được phác thảo cho các trạng thái tăng đường huyết của các typ khác nhau.

1. Bệnh nhân typ 2 béo phì

Typ bệnh nhân đái tháo đường hay gặp nhất là không phụ thuộc insulin có béo phì và tăng đường huyết do mất mẫn cảm với insulin lưu hành ở hàm lượng bình thường hoặc tăng lên.

a. Giảm trọng lượng

Điều trị trực tiếp theo hướng giảm cân, và kê đơn chế độ ăn chỉ là một biện pháp theo hướng đó. Thay đổi cách sống để quen với ăn kiêng và tăng hoạt động thể lực để tiêu hao năng lượng đều là điều kiện cần thiết. Trị bệnh có thể đạt được bằng cách giảm dự trữ mỡ với hệ quả là phục hồi sự nhạy cảm của tổ chức với insulin, nhưng việc làm giảm cân khó thực hiện được và giữ vững trọng lượng sau khi giảm cân còn khó hơn với phương pháp điều trị hiện tại của chúng ta đái tháo đường cùng với các yếu tố nguy cơ thêm vào của nó thúc đẩy bệnh nhân đái tháo đường cố gắng hơn trong việc làm giảm cân (xem chương 12).

b. Các thuốc hạ đường huyết

Cả insulin và sulfonylurea đều không được chỉ định để điều trị dài hạn cho bệnh nhân béo phì kèm đái tháo đường nhẹ. Chương trình giảm cân có thể bị đảo lộn bởi phản ứng hạ đường huyết thực sự hoặc tưởng tượng và tăng cân là một biến chứng hay gặp. Đơn trị liệu bằng acarbose, metformin hay troglitazon có thể có ích cho bệnh nhân béo phì kèm đái tháo đường nhẹ nếu đòi hỏi được trị liệu bởi vì chúng không liên quan tới tăng cân hay hạ đường huyết do thuốc.

Các thuốc uống như metformin, troglitazon và sulfonylurea có vai trò trong điều trị bệnh nhân béo phì có đái tháo đường vừa, gây ra đái đêm, thị giác kém, hoặc viêm âm hộ âm đạo do nấm candida. Tiêm insulin có thể là cần thiết nếu thử kết hợp điều trị ngắn hạn (vài tuần hay vài tháng) bằng các thuốc uống khác hoặc insulin có thể được chỉ định để giảm bớt các triệu chứng cho đến khi việc hạn chế calo đồng thời dẫn đến giảm cân có thể xảy ra.

Kết hợp sulfonylurea với bồi phụ insulin không có tác dụng làm giảm nhu cầu insulin hoặc cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mà chức năng tế bào tụy B không còn sót lại. Mặt khác, bệnh nhân typ 2 có cải thiện đường huyết nhẹ bằng chế độ kết hợp sulfonylurea và insulin nhưng kết quả đó có thể đạt được bằng insulin trị liệu duy nhất. Hiện tại không có sự ủng hộ chung cho việc kết hợp điều trị

bằng sulfonylurea với insulin cho bệnh nhân typ 2. Một nghiên cứu trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm theo béo phì mà sulfonylurea không có tác dụng cho thấy chế độ sử dụng insulin NPH lúc đi ngủ (liều trung bình 40 - 50 đơn vị) cộng liều glipizicle tối đa (20 mg 2 lần một ngày) có thể đưa đường huyết về gần bình thường trong một năm nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều chuyên gia về đái tháo đường khuyến cáo ngừng sulfonylurea khi bệnh nhân đáp ứng kém với liều tối đa và thay đổi ngay với insulin trị liệu đơn độc. Trong trường hợp bệnh nhân typ 2 đòi hỏi dùng nhiều insulin quá mức. Trên 100 đơn vị/ngày - nên xem xét cách nhìn hợp lý về việc thêm troglitazon liều 400 - 600 mg/ngày hơn là kê liều insulin cao hơn cùng với theo dõi enzym gan (xem ở trên).

2. Bệnh nhân không béo phì

Ở bệnh nhân đái tháo đường không béo phì, tăng đường huyết từ nhẹ tới nặng thường do sự chống lại của tế bào B với kích thích glucose. Điều trị dựa vào việc giảm insulin nhẹ typ 2 hay typ 1 nhẹ có thuyên giảm một phần hay nặng, với nhiễm toan ceton.

a. Điều trị bằng ăn kiêng

Nếu tăng đường huyết nhẹ có thể phục hồi kiểm soát trao đổi chất về bình thường bằng ăn kiêng hạn chế các đường đơn nhiều lần với thành phần calo đủ để giữ trọng lượng lý tưởng. Việc hạn chế các chất béo bão hoà và cholesterol là rất đúng đắn.

b. Các thuốc uống hạ đường huyết

Khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng không đủ để điều chỉnh sự tăng đường huyết, điều trị thử bằng sulfonylurea thường thành công trong việc làm giảm glycohemoglolin xuống dưới 9,5%. Một khi liều của một trong những sulfonylurea mạnh đạt ngưỡng trên được khuyến cáo ở bệnh nhân tuân theo chỉ dẫn mà không giữ được glucose máu lúc đói dưới 140 mg/dL trong ngày, cần phải thử kết hợp điều trị với metformin (đến 850 mg, 2 hoặc 3 lần một ngày). Sự kết hợp này có hiệu quả đến 50% trường hợp mà sulfonylurea không có hiệu quả. Nếu tăng đường huyết lúc đói trên 140 mg/dL dai dẳng, ADA khuyến cáo điều trị bằng insulin.

c. Điều trị đái tháo đường typ 1 bằng insulin (Bảng 10 - 9)

Những bệnh nhân cần insulin trị liệu trước tiên phải được điều trị trong

điều kiện ăn kiêng tối ưu và hoạt động hàng ngày bình thường.Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, thông tin và lời khuyên dựa trên kết quả thu được của DCCT (xem ở trên) cần cho thấy lợi thế của tiêm insulin nhiều lần trong ngày kết hợp với tự theo dõi đường huyết. Nếu để cố gắng giữ đường huyết ở gần bình thường thì đo glucose niệu chưa đủ mà cần đo glucose máu tĩnh mạch ít nhất là một lần một ngày để tránh phản ứng hạ đường huyết thường xuyên. Bảng 10 - 9 thể hiện những ưu điểm và nhược điểm của các chế độ sử dụng insulin khác nhau ở typ đái tháo đường này.

(1) Các hỗn hợp insulin chia liều thông thường

Thời gian biểu liều lượng ban đầu điển hình cho bệnh nhân nặng 70kg sử dụng 2200 kcal chia làm sáu hay bảy lần là 10 đơn vị insulin thường và 15 đơn vị insulin NPH vào buổi sáng, 5 đơn vị insulin thường và 5 đơn vị insulin NPH vào buổi tối. Nồng độ glucose máu tĩnh mạch buổi sáng là thước đo hiệu quả của insulin NPH sử dụng vào tối trước đó. Nồng độ glucose máu buổi trưa phản ánh hiệu quả của insulin thường buổi sáng; và nồng độ đường lúc 5 giờ chiều và 9 giờ tối thể hiện hiệu quả tương ứng của insulin NPH buổi sáng và insulin thường buổi tối. Một bệnh nhân được tuyên truyền đúng cần được hướng dẫn cách điều chỉnh liều insulin bằng cách theo dõi mẫu đường huyết và tương quan nó với thời gian tác dụng ước chừng và thời điểm tác dụng mạnh nhất sau khi tiêm những chế phẩm insulin khác nhau (hình 10 - 1). Điều chỉnh để sửa chữa các dạng tăng đường huyết cần bao gồm các lựa chọn sau, hoặc riêng biệt hoặc phối hợp: biến đổi chế độ ăn và chương trình luyện tập và thay đổi liều insulin hay thời gian sử dụng trước bữa ăn.

(2) Điều trị tích cực bằng insulin

Trong phần lớn các trường hợp đái tháo đường typ 1, hỗn hợp insulin ở liều chia thông thường không thể giữ đường huyết gần bình thường mà không gây hạ đường huyết, đặc biệt vào ban đêm, và có thể cần đến hoặc bỏ liều insulin vừa buổi tối và thêm phần của nó lúc đi ngủ. Thí dụ, 10 đơn vị insulin thường trước bữa tối, và 6 đơn vị insulin NPH lúc đi ngủ thường hiệu quả hơn chế độ chia liều thông thường nói ở trên. Liều insulin thường trước bữa ăn cần được chọn để cứ mỗi 10 -15g carbohydrat được bảo đảm bởi 1 đơn vị insulin. Với bảng các chất dinh dưỡng hiện có, việc tính toán carbohydrat thức ăn cần được hướng dẫn cho tất cả các bệnh nhân được điều trị tích cực bằng insulin.

Trong các trường hợp khi mà hạ đường huyết xảy ra bất ngờ vào ban ngày hay ban đêm, việc thay đổi hay làm chậm hấp thu dự trữ lớn dưới da chứa cả insulin thường và insulin NPH đều có thể là yếu tố dẫn dắt. Giảm kích cỡ và đặc tính chỗ dự trữ bằng cách sử dụng các liều nhỏ insulin thường xuyên hơn (thí dụ: 3 lần/ngày, trước bữa ăn), với một lần tiêm insulin chậm vào lúc đi ngủ là có ích nhất, làm giảm tần số hạ đường huyết và mức độ nghiêm trọng của nó ở những bệnh nhân cố gắng giữ đường huyết gần bình thường. Chế độ sử dụng như vậy trở nên thuận tiện hơn với sự xuất hiện dụng cụ tiêm hình bút và cho phép linh hoạt hơn nhiều về kiểu thức ăn và ăn kiêng so với điều trị thông thường bằng hỗn hợp insulin chia liều.

Insulin lispro là thuốc thay thế an toàn hơn và thuận tiện hơn nhiều so với insulin thường để sử dụng trước bữa ăn trong điều trị tích cực bằng insulin lispro. Trong nghiên cứu so sánh insulin thường với insulin lispro, liều insulin hàng ngày và nồng độ hemoglobin A1c là tương đương nhưng insulin lispro cải thiện sự kiểm soát đường huyết sau bữa ăn, làm giảm các cơn hạ đường huyết và tạo sự tiện lợi hơn cho bệnh nhân so với insulin thường. Tuy nhiên, do thời gian tác dụng của nó tương đối ngắn (không quá 3 - 4 giờ), cần tiêm hai mũi insulin cực chậm cách nhau 12 giờ hoặc những liều nhỏ insulin tác dụng vừa kèm theo với mỗi lần tiêm trước bữa ăn để tránh tăng đường huyết trước bữa ăn tiếp theo hay ăn nhẹ trước khi đi ngủ. Ngoài thành phần carbohydrat thức ăn, tác dụng của chất béo đồng thời ăn vào cần được xem xét là một yếu tố để xác định liều lượng insulin cần thiết để kiểm soát sự tăng đường huyết trong và ngay sau bữa ăn. Với thành phần carbohydrat thấp và lượng chất béo cao, nguy cơ hạ đường huyết do insulin lispro tăng lên trong vòng hai giờ sau bữa ăn. Khi người đái tháo đường typ 1 nặng 65 kg ăn bữa ăn chứa thành phần carbohydrat chuẩn và thành phần chất béo từ thấp tới vừa, có thể bắt đầu chế độ sử dụng insulin lispro, với liều tiêm sau đó 5 - 20 phút trước bữa ăn và được điều trị dựa trên nồng độ đường huyết đích (xem bảng 10 - 10).

Bảng 10 - 9. Ưu điểm và nhược điểm của các chế độ điều trị đái tháo đường typ 1 bằng insulin.

Hai lần tiêm	Ba lần tiêm (hỗn hợp Insulin thườngvà Insulin NPH vào buổi sáng; Insulin thường vào bữa tối, NPH lúc đi ngủ)	Bốn lần tiêm (Insulin thường hay Insulin lispro trước mỗi bữa ăn và Insulin tác dụng chậm để duy trì nồng độ Insulin cơ sở).
	ƯU ĐIỂM	
Tương đối thuận tiện kiểm soát được đường huyết sau bữa sáng và bữa tối	Kiểm soát được đường huyết sau bữa sáng và bữa tối. Có thể ngăn ngừa tăng đường huyết trước bữa sáng với ít nguy cơ hạ đường huyết ban đêm. Ít có dao động trong sự hấp thụ củaNPH bởi vì các liều thấp được tiêm để kéo dài qua đêm	Kiểm soát được đường huyết sau bữa ăn. Cho phép linh hoạt trong giờ giấc và chất lượng bữa ăn. Ít dao động trong sự hấp thu các liều nhỏ Insulin dùng thường xuyên hơn. Kiểm soát đường huyết chặt chẽ với ít nguy cơ hạ đường huyết nhất
	NHƯỢC ĐIỂM	
Thường có tăng đường huyết trước bữa sáng. Tăng nguy cơ hạ đường huyết ban đêm khi cố gắng kiểm soát sự tăng đường huyết trước bữa sáng. Có dao động trong hấp thụ do liều NPH tương đối lớn để kéo dài qua đêm	Ít thuận tiện hơn. Bữa trưa tương đối cứng nhắc về thời gianvà chất lượng để tránh hạ đường huyết do NPH dùng buổi sáng lịch bữa tối không thể để chậm mà không cho ăn thêm	Tương đối không thuận tiện, bơm đắt và tương đối kém thuận tiện hơn tiêm nhiều lần và có thêm nguy cơ bị bệnh ngoài da và hỏng hơm.

Do insulin lispro đạt nồng độ huyết thanh cao nhất rất nhanh sau khi tiêm dưới da nên thường cần những liều nhỏ hơn so với insulin thường của người. Insulin NPH tiêm nhiều lần (hoặc insulin cực chậm hai lần một ngày) có thể cùng bơm tiêm với insulin lispro.

Đôi khi có những bệnh nhân không chấp nhận tiêm nhiều lần insulin và ưa chuộng tiêm truyền dưới da liên tục bằng bơm insulin vòng - mở xách tay. Bơm này đòi hỏi phải đặt kim 48 giờ một lần.

(3) Điều trị tăng đường huyết lúc sáng sớm trong đái tháo đường typ 1

(Bảng 10-10). Một trong những khó khăn trong ‘điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 1 là việc xác định điều chỉnh thích hợp liều insulin khi nồng độ đường huyết trước bữa sáng cao.

(a) Hiệu ứng Somogyi

Ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có thể xuất hiện hạ đường huyết ban đêm, hiện tượng này lại kích thích gây tăng vọt các hormon điều hoà ngược (hiệu ứng Somogyi) làm nồng độ đường huyết cao lúc 7 giờ sáng. Giảm liều insulin sử dụng cao một cách không thích hợp làm cải thiện tình trạng tăng đường huyết buổi sáng.

(b) Hiện tượng bình minh

Hiện tượng bình minh có ở 75% bệnh nhân typ 1 và xảy ra ở hầu hết bệnh nhân typ 2 và cả ở người bình thường. Nó đặc trưng bởi giảm tính mẫn cảm của tổ chức với insulin xảy ra trong khoảng 5 đến 8 giờ sáng. Hiện tượng này bị khêu gợi bởi sự giải phóng hormon tăng trưởng ở đỉnh cao hàng giờ trước đó, từ khi bắt đầu ngủ. Khi hiện tượng bình minh xảy ra đơn độc, nó có thể gây tăng đường huyết nhẹ vào lúc sáng sớm nhưng khi nó kết hợp với hiệu ứng somogyi hoặc hiện tượng suy giảm (hoặc cả hai), tăng đường huyết có thể nghiêm trọng hơn.

Bảng 10-10. Thí dụ chế độ insulin trị liệu tích cực bằng insulin lispro với hoặc insulin cực chậm hoặc insulin NPH cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 nặng 70 kg

	Trước bữa sáng	Trước bữa trưa	Trước bữa tối	Lúc đi ngủ
Insulin lispro[1]	5 đơn vị	4 đơn vị	6đơn vị	
Ultralente insulin	12 đơn vị		12 đơn vị	
		Hoặc		
Inssuin lispro[1]	5 đơn vị	4 đơn vị	8 đơn vị	
Insulin NPH	3 đơn vị	3 đơn vị	2 đơn vị	8 - 14 đơn vị

[1]Liều insulin lispro có thể tăng 1 hoặc 2 đơn vị nếu lượng carbohydrat ăn vào nhiều hơn (15 - 30 g) hoặc đường huyết trước khi ăn > 170 mg/dl.

(c) Suy giảm hàm lượng insulin lưu hành

Nguyên nhân hay gặp nhất trước bữa sáng có lẽ là do suy giảm hàm lượng insulin lưu hành. Điều này giúp cho giả thuyết rằng cần sử dụng nhiều insulin tác dụng vừa tốt hơn là dùng ít vào buổi tối.

Bảng 10-11: cho thấy việc chẩn đoán nguyên nhân tăng đường huyết trước bữa sáng có thể trở nên thuận tiện bằng cách tự theo dõi đường huyết lúc 3 giờ sáng phụ thêm vào việc do lúc đi ngủ bình thường và 7 giờ sáng. Chuyện này đòi hỏi chỉ một vài đêm cho đến khi xác định được chẩn đoán và đạt được việc điều chỉnh liều lượng insulin thích hợp lúc đi ngủ hay ăn lúc ban đêm.

(d) Điều trị tăng đường huyết trước bữa sáng

Khi một mẫu đặc biệt nổi lên từ việc theo dõi nồng độ đường huyết qua đêm, cần tiến hành biện pháp trị liệu thích hợp hiệu ứng Somogyi có thể điều trị bằng cách loại bỏ liều insulin vừa vào bữa tối và dùng nó với liều thấp hơn lúc đi ngủ hoặc ăn thêm lúc đi ngủ. Khi chỉ có hiện tượng bình minh, liều insulin vừa có thể được chia ra cho bữa tối và lúc đi ngủ, hoặc khi sử dụng bơm insulin, tốc độ tiêm truyền cơ sở có thể tăng lên (ví dụ từ 0,8 đơn vị/giờ đến 1 đơn vị/giờ, từ 6 giờ sáng đến bữa sáng). Với suy giảm hàm lượng insulin, hoặc tăng liều buổi tối hoặc chuyển nó từ thời gian bữa tối sang lúc đi ngủ, hoặc cả hai, đều có thể có hiệu quả. Lúc đi ngủ, liều NPH sản xuất từ insulin lợn tạo ra nồng độ insulin qua đêm bền vững hơn NPH người hay insulin người cực chậm (ultralente insulin) và có thể hiệu quả trong điều trị tăng đường huyết trước bữa sáng dai dẳng. Nếu cách này không hiệu quả, có thể cần đến điều trị bằng bơm insulin.

Bảng 10-11. Tăng đường huyết trước bữa sáng- Phân loại bằng đường huyết và nồng độ insulin.

	Đường huyết (mg/dl)			Insulin có phản ứng miễn dịch tự do (μU/ml)		
	10h tối	3h đêm	7h sáng	10h tối	3h đêm	7h sáng
Hiệu ứng Somogyi	90	40	200	Cao	Hơi cao	Bình thường
Hiện tượng bình minh	110	110	150	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Suy giảm liều insulin kết hợp hiện tượng bình minh	110	190	220	Bình thường	Thấp	Thấp
Suy giảm liều insulin kết hợp hiện tượng bình minh và hiệu ứng Somogyi	110	100	380	Cao	Bình thường	Thấp

d. Điều trị đái tháo đường typ 2 bằng insulin

Khi sulfonylurea không hiệu quả và bệnh nhân typ 2 cần dùng insulin để kiểm soát đường huyết của họ, nhiều chế độ insulin trị liệu có thể hiệu quả.

Mặc dù không khuyến cáo tiêm một mũi insulin cho bệnh nhân typ 1 (xem bảng 10-9), ở một số bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bài tiết insulin còn lại đủ để duy trì cho phép tiêm một mũi chứa 25-30 đơn vị insulin NPH hay insulin chậm để thay thế lượng insulin bài tiết còn thiếu. Nếu theo cách điều trị này mà vẫn còn tăng đường huyết trước bữa sáng dai dẳng thì phải có một số phương pháp thay thế khác. Chế độ thuận tiện bao gồm hỗn hợp NPH: insulin thường ở tỉ lệ cố định 70:30. Chế độ này có thể bắt đầu bằng 20 đơn vị trước bữa sáng và 15 đơn vị trước bữa tối và tăng dần một cách thích hợp dựa vào đường huyết đích lúc 7 giờ sáng và 5 giờ chiều. Khi cần dùng trên 50 đơn vị một ngày mà không đạt được kiểm soát đường huyết thích hợp, những bệnh nhân này có thể có lợi bởi chế độ tiêm ba hay bốn lần như mô tả cho typ 1 ở bảng 10-9.

e. Các mức độ chấp nhận được trong kiểm soát đường huyết

Xem phần bàn về Thử nghiệm kiểm soát đường huyết và các biến chứng (DCCT) và các yếu tố liên quan trong điều trị typ 2 ở trên. Mục tiêu hợp lý của điều trị là đạt tới nồng độ đường huyết bình thường mà không gợi ra hạ đường huyết nặng hoặc thường xuyên. Sự kiểm soátđược xem là "chấp nhận được" bao gồm nồng độ đường huyết bằng 90-130mg/dl trước bữa ăn và sau bữa tối nhẹ và sau bữa ăn 2 giờ là 150mg/dl . Hàm lượng glycohemoglobin không được vượt quá 2% so với ngưỡng trên của giới hạn bình thường trong bất cứ xét nghiệm bình thường nào. Giữa những bệnh nhân được điều trị tích cực trong DCCT, bệnh võng mạc tiến triển rất ít trong 90% những người mà hemoglobin A1c trong khoảng 2% so với ngưỡng trên của bình thường, trái với sự tiến triển tăng lên trong số 10% bệnh nhân có giá trị glycohemoglobin cao. Ở những bệnh nhân già, chỉ tiêu để kiểm soát tối ưu cần được điều chỉnh lên cao, với glycohemoglobin trên 2-3% so với ngưỡng trên của bình thường và nồng độ đường huyết trước bữa ăn dưới 200mg/dl là chấp nhận được.

Các biến chứng của insulin trị liệu

A. Hạ đường huyết

Phản ứng hạ đường huyết là biến chứng thường gặp nhất trong điều trị bằng insulin, có thể do chậm ăn hoặc luyện tập thể lực không bình thường. Cùng với sự cố gắng kiểm soát đường huyết "chặt chẽ" ở nhiều bệnh nhân typ 1, biến chứng này ngày càng hay xảy ra. Ở những người già bị đái tháo đường là những người chỉ sử dụng insulin tác dụng chậm và thường ở những

người cố gắng giữ đường huyết bình thường bằng bơm tiêm truyền, đáp ứng điều hoà ngược tự động ít được nhắc đến trong hạ đường huyết và các rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương như lẫn lộn, hành vi kỳ quái và cuối cùng là hôn mê, có thể xảy ra. Thậm chí có thể thấy cả những thiếu sót thần kinh giống đột quy. Hạ đường huyết với tiến triển nhanh hơn do tác dụng của insulin thường gây các triệu chứng tăng hoạt động thần kinh tự quản cả giao cảm (nhịp nhanh, hồi hộp, mồ hôi, run) và phó giao cảm (buồn nôn, đói). Những triệu chứng này có thể tiến triển thành hôn mê và co giật. Ngoại trừ ra mồ hôi, phần lớn các triệu chứng giao cảm của hạ đường huyết giảm khi bệnh nhân sử dụng thuốc chẹn beta điều trị cơn đau thắt ngực hay tăng huyết áp. Mặc dù không chống chỉ định tuyệt đối, những thuốc này cần sử dụng thận trọng cho bệnh nhân đái tháo đường đòi hỏi insulin, và ưu tiên sử dụng các thuốc chẹn β_1.

1. Tổn thương sự nhận biết hạ đường huyết

Do các đáp ứng của hệ thần kinh tự quản tương quan chặt chẽ với "sự nhận biết" hạ đường huyết, nhiều người kiểm soát đái tháo đường kém, những người mà hệ thần kinh đã thích nghi với tăng đường huyết mạn tính, có thể có báo động giao cảm ở mức đường huyết trên ngưỡng hạ đường huyết. Ngược lại, những bệnh nhân typ 1 bị điều trị quá liều bằng insulin có thể không nhận biết nồng độ đường huyết thấp nguy kịch do hệ thống báo động kém nhạy do thích nghi với những cơn hạ đường huyết tái phát. Quá trình này sẽ được phục hồi nếu nồng độ đường huyết trung bình cao hơn được giữ vững ở những bệnh nhân này để tránh hạ đường huyết trong giai đoạn vài tuần. Có tranh cãi xung quanh việc có hay không mối liên hệ giữa việc thay insulin động vật bằng insulin người và sự giảm nhận biết hạ đường huyết. Tuy nhiên, người ta nhất trí rằng những dữ kiện để đặt câu hỏi về mức độ an toàn của insulin người là không đủ để chứng minh việc hạn chế sử dụng nó ở thời điểm hiện nay. Các cơn hạ đường huyết lặp lại là do mất sự nhận thức gây ra hơn là do loại insulin sử dụng. Một nguyên nhân gây hạ đường huyết thường xuyên có thể là khuynh hướng kiểm soát chặt chẽ đường huyết của bệnh nhân và bác sỹ điều trị của họ vào thời điểm chuyển từ insulin động vật sang insuin người như một phần của việc nâng cấp chung trong điều trị đái tháo đường. Như đã rõ trong kết quả của DCCT, nguy cơ các cơn hạ đường huyết nghiêm trọng thường xuyên tăng đáng kể khi "bình thường hóa" đường huyết được cố gắng với các phương pháp phân tán insulin có sẵn hiện tại và điều này phụ thuộc vào loại insulin sử dụng.

2. Thiếu đáp ứng glucagon ở bệnh nhân typ 1

Về những nguyên nhân không giải thích được, các bệnh nhân typ 1 mất đáp ứng glucagon với hạ đường huyết (nhưng không phải với acid amin trong thức ăn chứa đạm) trong vòng một năm và cả sau đó khi đái tháo đường tiến triển. Những bệnh nhân này dựa chủ yếu vào hệ thần kinh giao cảm để điều hoà ngược hạ đường huyết và có nguy cơ đặc biệt trong những năm sau, khi về già bị bệnh thần kinh tự quản, hoặc những cơn hạ đường huyết thường xuyên làm yếu đi các đáp ứng giao cảm của họ.

3. Phòng và điều trị hạ đường huyết

Do nguy hiểm tiềm tàng của các phản ứng do insulin, bệnh nhân đái tháo đường phải mang gói đường nhỏ hoặc viên kẹo để sử dụng vào tất cả các lúc bắt đầu có triệu chứng hạ đường huyết. Có loại viên chứa 3g glucose (dextrosol). Bệnh nhân phải được hướng dẫn sử dụng lượng glucose cần thiết và tránh dùng thừa. Việc sử dụng thừa glucose có thể xảy ra khi ăn kẹo hoặc uống nước cam, gây tăng đường huyết rất cao. Cần chu cấp ống glucagon (1mg) cho một bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng insulin, và gia đình hay những người bạn cần được hướng dẫn cách tiêm bắp tay trong trường hợp bệnh nhân bất tỉnh hoặc từ chối thức ăn. Mỗi bệnh nhân điều trị bằng thuốc hạ đường huyết cần mang theo người thẻ hoặc giấy báo mình bị đái tháo đường đang dùng thuốc.

Tất cả các cơn bột phát hạ đường huyết đều có thể làm mất đi bằng cách sử dụng glucose. Nếu hạ đường huyết nặng hơn gây bất tỉnh hay lờ đờ, điều trị bằng 50ml dung dịch 50% glucose truyền tĩnh mạch nhanh. Nếu không truyền tĩnh mạch, tiêm bắp 1mg glucagon thường làm bệnh nhân tỉnh lại trong vòng 15 phút để cho phép uống đường. Nếu bệnh nhân lờ đờ và không có glucagon, có thể cho một lượng nhỏ mật ong hoặc siro vào miệng, nhưng nói chung, nuôi dưỡng đường miệng bị chống chỉ định cho những bệnh nhân bất tỉnh. Đưa mật hoặc siro (30ml trong 500 ml nước ấm) vào đường trực tràng có hiệu quả.

B. Bệnh lý miễn dịch của liệu pháp insulin

Có ít nhất năm loại phân tử của kháng thể với insulin được tạo ra trong liệu trình điều trị đái tháo đường, bao gồm IgA, IgD, IgE, IgG và IgM. Cùng với tăng sử dụng insulin lợn tinh khiết và đặc biệt là insulin người, nhiều hội chứng bệnh lý miễn dịch như dị ứng insulin, kháng insulin do miễn dịch và loạn dưỡng mỡ trở nên hiếm gặp do độ chuẩn và của những chất này gây

kháng thể rất thấp. Tuy nhiên, ở một số nơi trên thế giới vẫn sử dụng loại insulin bò kém tinh khiết hơn, những rối loạn này vẫn là mối quan tâm trên lâm sàng.

1. Dị ứng insulin

Dị ứng insulin, tăng mẫn cảm tức thì, là trường hợp hiếm gặp, trong đó mày đay tại chỗ hoặc hệ thống do giải phóng histamin từ dưỡng bào tổ chức mẫn cảm khi bị kháng thể IgE kháng insulin gắn vào. Trong các trường hợp nghiêm trọng có thể gây ra sốc phản vệ. Khi sử dụng bằng insulin người ngay từ đầu dị ứng insulin cực kỳ hiếm. Khi có dị ứng với insulin bò hoặc hiếm hơn là với insulin lợn, thay đổi chủng loại (thí dụ: bằng insulin người) có thể điều chỉnh vấn đề nàymặc dù trong nhiều trường hợp phản ứng chéo giữa insulin người và động vật gây ra phản ứng dai dẳng hàng tuần hoặc hàng tháng, có thể cần các thuốc kháng histamin, corticosteroid và thậm chí giải mẫn cảm, đặc biệt khi tăng mẫn cảm toàn thân.

2. Kháng insulin do miễn dịch

Đa số bệnh nhân điều trị bằng insulin xuất hiện kháng thể kháng insulin IgG lưu hành với hàm lượng thấp, kháng thể này trung hòa tác dụng của insulin ở phạm vi nhỏ. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, chủ yếu có giảm mẫn cảm với insulin ở mức độ nhất định (như ở người béo phì) và có tiền sử phơi nhiễm ngắt quãng với điều trị bằng insulin bò, có thể xuất hiện kháng thể kháng IgG lưu hành ở hàm lượng cao. Điều này dẫn đến nhu cầu insulin cực kỳ cao thường trên 200 đơn vị một ngày. Đây thường là điều kiện tự hạn chế và có thể tự mất đi sau vài tháng. Tuy nhiên, trong những trường hợp mà kháng thể lưu hành đặc biệt hoạt động hơn với insulin bò hay insulin lợn, việc chuyển bệnh nhân sang dùng insulin người có thể làm giảm đột ngột liều insulin hay ít ra có thể làm ngắn đi thời gian kháng insulin. Theo hiệu quả thông thường của insulin người trong điều trị hội chứng này, điều trị ức chế miễn dịch bằng glucocorticoid liều cao không cần thiết.

C. Loạn dưỡng mỡ ở vị trí tiêm insulin

Teo mô mỡ dưới da dẫn đến biến dạng lõm và vùng tiêm trũng xuống hiếm khi xảy ra ở nhiều vị trí tiêm. Biến chứng này do phản ứng miễn dịch và nó trở nên hiếm hơn với sự xuất hiện các chế phẩm insulin tinh khiết. Tiêm những chế phẩm này trực tiếp vào vùng bị teo thường làm phục hồi

các đường nét bình thường. Mặt khác, cường dưỡng mỡ là hậu quả của tác dụng dược lý của insulin tích tụ ở một chỗ lặp đi lặp lại. Điều này có thể xảy ra với insulin tinh khiết và điều trị tốt nhất bằng cắt bỏ một phần mô mỡ tại chỗ nơi cường dưỡng thực hiện bởi phẫu thuật viên tạo hình có kinh nghiệm. Thay đổi vị trí tiêm sẽ phòng ngừa được cường dưỡng mỡ.

Biến chứng mạn tính của đái tháo đường

Các biểu hiện muộn của đái tháo đường bao gồm nhiều biến đổi bệnh lý liên quan với các mạch máu nhỏ và lớn, các dây thần kinh sọ não và ngoại vi, da và thuỷ tinh thể của mắt. Những tổn thương này dẫn đến tăng huyết áp, suy thận, mù, bệnh hệ thần kinh thực vật và ngoại biên, cắt cụt chân, nhồi máu cơ tim, và tai biến mạch máu não. Những biểu hiện muộn này có tương quan với thời gian đái tháo đường xảy ra khi bắt đầu dậy thì. Ở đái tháo đường typ 1, có đến 40% bệnh nhân có xuất hiện bệnh thận giai đoạn cuối so với chưa đến 20% bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Bệnh võng mạc tăng sinh tiến triển lên giai đoạn cuối ở cả hai typ đái tháo đường nhưng chiếm tỷ lệ cao hơn một chút ở bệnh nhân typ 1 (25% sau 15 năm bị bệnh). Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, biến chứng do bệnh thận giai đoạn cuối là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong, trong khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thì bệnh ở các động mạch lớn gây nhồi máu cơ tim và đột quỵ là những nguyên nhân chủ yếu gây tử vong.

A. Biến chứng mắt

1. Đục thuỷ tinh thể do đái tháo đường

Đục thuỷ tinh thể sớm xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường có vẻ có tương quan với thời gian bị đái tháo đường và mức độ nghiêm trọng của tăng đường huyết kéo dài. Sự nhiễm đường protein thuỷ tinh thể không do enzym ở bệnh nhân đái tháo đường cao gấp hai lần ở người bình thường và có thể dẫn đến đục thuỷ tinh thể sớm.

2. Bệnh võng mạc do đái tháo đường

Có ba loại chủ yếu: bệnh võng mạc nền hay bệnh võng mạc "đơn giản" bao gồm vi phình mạch, xuất huyết, xuất tiết, và phù võng mạc tăng sinh với biểu hiện thiếu máu tiểu động mạch dưới dạng các điểm hình bông-len (các vùng nhồi máu nhỏ ở võng mạc) và bệnh võng mạc tăng sinh hay "ác tính", tạo bởi các mạch máu mới tạo ra. Bệnh võng mạc tăng sinh là nguyên nhân chủ yếu gây mù ở Mỹ, đặc biệt do nó gây bệnh võng mạc. Bệnh võng mạc rõ

rệt đe doạ thị giác không bao giờ xuất hiện ở bệnh nhân typ 1 trong 3 - 5 năm đầu hoặc trước tuổi dậy thì. Có đến 20% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh võng mạc ở thời điểm chẩn đoán. Cần thiết sắp xếp tư vấn hàng năm với bác sĩ nhãn khoa cho những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 trên 3 - năm và tất cả các bệnh nhân typ 2, bởi vì nhiều người đã bị đái tháo đường trong một thời gian dài trước khi được chẩn đoán. Các bệnh có bất kỳ phù nào, bệnh võng mạc không tăng sinh nghiêm trọng hoặc bất cứ bệnh võng mạc tăng sinh, đều cần được bác sỹ nhãn khoa chăm sóc. Gậy quang đông bằng "quét" rộng rãi xenon hoặc argon và điều trị chỗ các mạch máu mới làm giảm sự mất thị giác nghiêm trọng trong những trường hợp mà bệnh võng mạc tăng sinh liên quan với xuất huyết thuỷ tinh thể mới hoặc các mạch máu mới lan toả nằm trên hoặc gần đĩa thị giác. Phù vết hay gặp hơn bệnh võng mạc tăng sinh ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (có đến 20% tỷ lệ mắc bệnh) cũng đáp ứng với cách điều trị này và cải thiện độ sắc nét của thị giác, tránh sử dụng thuốc lá và điều chỉnh tăng huyết áp kèm theo là các biện pháp trị liệu quan trọng trong điều trị bệnh võng mạc.

3. Tăng nhãn áp

Tăng nhãn áp xảy ra ở khoảng 6% bệnh nhân đái tháo đường. Nó đáp ứng với cách điều trị thông thường cho bệnh góc mở. Tân tạo mạch ở mống mắt ở người đái tháo đường có thể đưa đến tăng áp do góc đóng, nhưng điều này tương đối không phổ biến ngoại trừ sau khi lấy bỏ thuỷ tinh thể bị đục, khi mà sự tăng trưởng các mạch máu mới tiến triển nhanh, gắn vào góc của mống mắt và làm tắc dòng chảy.

B. Bệnh thận do đái tháo đường

Khoảng 4000 trường hợp bệnh thận giai đoạn cuối xảy ra mỗi năm trong số bệnh nhân đái tháo đường ở Mỹ. Số này chiếm khoảng một phần ba tổng số bệnh nhân đang được điều trị bệnh thận giai đoạn cuối và chiếm một lượng đáng kể chi phí cho sức khoẻ quốc gia.

Tỷ lệ mắc bệnh cộng dồn trong bệnh thận khác nhau giữa hai typ đái tháo đường chủ yếu. Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có 30-40% xác suất bị bệnh thận sau 20 năm- khác với tần suất thấp hơn nhiều ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, chỉ có 15-20% trong số họ xuất hiện bệnh thận lâm sàng. Tuy nhiên, do typ 2 có số bệnh nhân đông hơn rất nhiều nên bệnh thận giai đoạn cuối ở typ 2 chiếm nhiều hơn typ 1 ở Mỹ và đặc biệt là ở phần còn lại của thế giới. Cải thiện việc kiểm soát đường huyết và các biện pháp điều trị

hiệu quả để điều chỉnh huyết áp, và tác dụng có lợi của chất ức chế men chuyển hóa angiotensin có thể làm giảm sự phát sinh bệnh thận giai đoạn cuối trong số bệnh nhân đái tháo đường.

Bệnh thận do đái tháo đường khởi phát bằng protein niệu; sau đó, khi chức năng thận giảm xuống, urê và creatinin tích tụ trong máu.

1. Albumin niệu vi thể

Phương pháp xét nghiệm phóng xạ miễn dịch xác định những lượng nhỏ albumin niệu cho phép phát hiện nồng độ đến microgram khác với phương pháp sử dụng vạch que đo có giới hạn phát hiện nhỏ nhất là 0,3-0,5%. Lấy nước tiểu 24 giờ thông thường, ngoài sự bất tiện cho bệnh nhân còn có dao động lớn trong lượng albumin bài xuất ra, do nhiều yếu tố như tư thế đứng kéo dài, protein trong chế độ ăn và luyện tập có khuynh hướng làm tăng tốc độ bài xuất insulin. Do những nguyên nhân này, đa số labo chọn biện pháp lấy nước tiểu qua đêm tính từ khi đi ngủ, khi mà nước tiểu bị thải hồi và thời gian được đánh dấu. Người bài xuất albumin dưới 15 μg/phút trong nước tiểu lấy qua đêm. Giá trị 20 μg/phút hoặc cao hơn được xem là có albumin niệu vi thể bất thường. Một phương pháp theo dõi thông thường là phân tích tỷ lệ albumin - creatinin trong nước tiểu buổi sáng sớm do bệnh nhân mang đến. Tỷ lệ albumin (μg/L) với creatinin (mg/L) < 30 μg/mg creatinin là bình thường, và tỷ lệ 30 - 300 μg/mg creatinin chỉ ra albumin niệu vi thể bất thường. Ít nhất phải có hai trong ba mẫu trong giai đoạn 3-6 tháng là bất thường trước khi chẩn đoán xác định albumin niệu vi thể.

Có thể tiên lượng khi suy thận tiếp theo sau khi tỷ lệ bài xuất albumin niệu kéo dài quá 30 μg/phút. Tăng albumin niệu vi thể có tương quan với tăng mức huyết áp và tăng LDL - cholesterol, và điều này có thể giải thích tại sao tăng protein niệu ở bệnh nhân đái tháo đường có liên quan với tăng tử vong tim mạch ngay cả khi không có suy thận. Kiểm soát đường huyết cũng như ăn kiêng có lượng protein thấp (0,8 g/kg/ngày) có thể làm giảm cả sự tăng thanh lọc và sự tăng albumin niệu vi thể ở bệnh nhân đái tháo đường giai đoạn sớm và ở những người có bệnh thận mới chớm do đái tháo đường. Điều trị giảm huyết áp cũng làm giảm albumin niệu vi thể và có một vài chứng cứ cho rằng các chất ức chế men chuyển angiotensin I (angiotensin I converting enzym: ACE) có thể có vai trò đặc biệt trong việc làm giảm áp lực nội tiểu cầu thận ngoài tác dụng hạ huyết áp toàn thân. Chất ức chế ACE (captopril, 50mg hai lần một ngày) ngăn cản sự tiến triển của protein niệu ở bệnh nhân đái tháo đường và phòng ngừa sự tăng tốc độ bài xuất

albumin. Do albumin niệu vi thể có tương quan với tăng huyết áp tâm thu ban đêm, có thể là những bệnh nhân đái tháo đường "huyết áp bình thường" có albumin niệu vi thể có tăng nhẹ huyết áp tâm thu khi ngủ. Sự tăng huyết áp này giảm đi khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Tác dụng này có thể góp phần vào hiệu quả của nhóm các thuốc này trong việc làm giảm albumin niệu vi thể ở bệnh nhân "huyết áp bình thường".

2. Bệnh thận tiến triển do đái tháo đường

Bệnh thận tiến triển do đái tháo đường bao gồm protein niệu với các mức nghiêm trọng khác nhau và đôi khi dẫn đến hội chứng thận hư với hạ albumin huyết, phù, và tăng betalipoprotein lưu hành cũng như nitơ huyết tiến triển. Khác với tất cả các rối loạn thận khác, protin niệu liên quan với bệnh thận do đái tháo đường không giảm khi suy thận tiến triển (bệnh nhân tiếp tục bài xuất 10-11g một ngày khi độ thanh thải creatinin giảm). Khi suy thận tiến triển, ngưỡng thận mà ở đó glucose niệu xuất hiện cũng tăng lên.

Tăng huyết áp phát sinh cùng với tổn thương thận tiến triển và làm tăng xơ cứng động mạch vành và não. Khoảng hai phần ba số bệnh nhân người lớn đái tháo đường có tăng huyết áp. Khi bệnh thận do đái tháo đường tiến triển đến giai đoạn có tăng huyết áp, protein niệu, hoặc suy thận sớm, kiểm soát đường huyết không có ích lợi trong việc ảnh hưởng đến diễn biến bệnh. Trong trường hợp này người ta khuyến cáo điều trị bằng thuốc hạ áp bao gồm các chất ức chế ACE và hạn chế protein trong chế độ ăn ở mức 0,8g/kg thể trọng một ngày. Các chất ức chế ACE bảo vệ bệnh nhân đái tháo đường typ 1 với bệnh thận lâm sàng khỏi sự suy giảm chức năng thận. Tác dụng có ích này có lẽ do cải thiện huyết động học tiểu cầu mà không thể giải thích chỉ bằng tác dụng hạ áp của những thuốc này. Captopril (25 mg ba lần một ngày), làm giảm 50% nguy cơ dẫn đến kết cục cuối cùng là tử vong, thẩm tách hay ghép thận ở các đối tượng typ 1 có bệnh nhân do đái tháo đường. Trong thời gian điều trị bằng chất ức chế ACE, tăng kali huyết kéo dài (trên 6mg/L) do giảm aldosteron giảm renin huyết là chỉ định ngừng điều trị thuốc này.

Thẩm tách có giá trị hạn chế trong điều trị suy thận gây bởi bệnh thận do đái tháo đường. Hiện tại theo kinh nghiệm ghép thận đặc biệt từ người cho họ hàng có hứa hẹn hơn và là cách điều trị được lựa chọn trong các trường hợp không có chống chỉ định như bệnh tim mạch nghiêm trọng.

C. Hoại thư bàn chân

Biến cố hoại thư bàn chân ở người đái tháo đường cao gấp 20 lần so với ở nhóm chứng. Các yếu tố làm cho nó phát triển là thiếu máu, bệnh lý thần kinh ngoại biên và nhiễm trùng thứ phát. Bệnh mạch máu gây tắc bao gồm cả bệnh vi mạch máu và vữa xơ động mạch lớn và vừa cần tránh hút thuốc và phòng ngừa bệnh ở chân do điều trị sẽ khó khăn một khi loét hay hoại thư xuất hiện. Bệnh nhân cần được kiểm tra bằng thử nghiệm Semmes Weinstein 10 - g đơn sợi để đảm bảo rằng cảm giác bảo vệ còn nguyên vẹn. Nếu không còn cảm giác, cần dùng đế lót đệm, giầy thể thao và chăm sóc chân đặc biệt bởi vì chân mất cảm giác có nguy cơ cao bị loét do thần kinh. Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách kiểm tra chân của họ hàng ngày ở những vùng ửng đỏ, phồng rộp, trợt da hoặc vết rách da (xem Hướng dẫn chăm sóc chân). Bác sỹ cần kiểm tra bàn chân mỗi lần bệnh nhân đến khám và hướng họ cách mài chỗ chai da, cắt móng chân thẳng qua, và không đi chân đất, tránh sử dụng giầy chật. Khi có loét không phải do biến chứng bệnh thần kinh và dòng máu không bị tổn thương, cần tư vấn với bác sỹ chuyên môn chữa chân hay bác sỹ chỉnh hình. Các thuốc hạ cholesterol, có ích lợi trong điều trị bổ trợ khi phát hiện có các dấu hiệu thiếu máu. Khi cung cấp máu bị giảm hoặc mất, các bệnh nhân có loét chân cần được chuyển đến chuyên gia thích hợp (bác sỹ phẫu thuật mạch máu hoặc tạo hình). Khi loét chân kháng với cắt bỏ phần hoại tử và kháng sinh chuẩn, cần xét đến việc bôi yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu tại chỗ. Regranex đã và đang là chất an toàn và hiệu quả. Các loại giầy đóng theo yêu cầu đặc biệt thường cần được dùng để phân phối lại trọng lượng thậm chí cả với chân mất mẫn cảm khi nó bị biến dạng bởi phẫu thuật hoặc gãy xương không triệu chứng (khớp Charcot). Đôi khi cần phải cắt bỏ chi dưới, nhưng chăm sóc phòng ngừa cho chân thích hợp làm giảm đáng kể tần suất của nó.

Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có chống chỉ định tương đối với bệnh nhân có loét chân do thiếu máu vì những thuốc này có thể làm giảm tiềm tàng dòng máu ngoại vi.

D. Bệnh lý thần kinh do đái tháo đường

1. Bệnh thần kinh ngoại biên

a. Bệnh đa dây thần kinh ngọn đối xứng: Đây là dạng bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường hay gặp nhất, khi mà mất chức năng xuất

hiện ở dạng tất - găng tay do quá trình tổn thương sợi trục thần kinh. Tổn thương cảm giác thường xuất hiện trước tiên và thường hai bên đối xứng và liên quan với cảm nhận biết rung, đau và nhiệt độ, đặc biệt ở chi dưới. Có những lúc sự khó chịu ở chi dưới có thể mất hết. Dẫn truyền cả thần kinh vận động và cảm giác đều bị chậm lại và phản xạ gót có thể biến mất. Trong đa số trường hợp, yếu vận động chỉ nhẹ và hạn chế trong hầu hết các cơ trong ở ngọn của bàn chân, tay. Biến chứng kéo dài của bệnh đa thần kinh do đái tháo đường bao gồm mất mẫn cảm ở chân, dẫn đến chấn thương "im lặng" lặp đi lặp lại khiến thiên về loét bàn chân do bệnh thần kinh hay biến dạng bàn chân thứ phát do gẫy xương "im lặng" nhiều lần (khớp Charcot).

b. Bệnh thần kinh ngoại biên biệt lập

Tổn thương chỉ xảy ra ở một dây thần kinh ("bệnh một dây thần kinh") hoặc vài dây thần kinh ("tổ hợp bệnh một dây thần kinh") đặc trưng bằng khởi phát đột ngột với phục hồi tất cả hoặc phần lớn chức năng sau đó. Bệnh lý thần kinh được quy cho thiếu máu hoặc tổn thương do chấn thương. Thường tổn thương dây thần kinh đùi và thần kinh sọ, các bất thường về vận động chiếm ưu thế. Những tổn thương này có thể gây ra song thị đột ngột do liệt mắt hoặc đau cấp và yếu cơ đùi (teo cơ do đái tháo đường). Trong vòng 6-12 tuần những tổn thương thần kinh do thiếu máu này thường tự hết. Trong những trường hợp nặng hơn với teo cơ chi lan toả, rối loạn này được gọi là "suy mòn ác tính" và giống như bệnh khối u tiến triển giai đoạn cuối, đặc biệt khi sự suy giảm gây biếng ăn và sụt cân. Với biểu hiện teo cơ do đái tháo đường nghiêm trọng hơn này, sự phục hồi chức năng cơ có thể chỉ từng phần.

c. Bệnh thần kinh đau nhức do đái tháo đường

Tăng mẫn cảm với sự chạm nhẹ và thường là cảm giác đau "bỏng rát" đặc biệt vào ban đêm, bệnh nhân có thể trở nên tàn tật về thể chất và xúc cảm. Người ta khuyến cáo dùng amitriptylin 25-75 mg lúc đi ngủ cho cơn đau liên quan với bệnh thần kinh do đái tháo đường. Cơn đau thường giảm rõ rệt trong vòng 48-72 giờ. Đáp ứng nhanh này khác với tác dụng chống trầm cảm trong vòng hai hay ba tuần. Bệnh nhân thường thấy dễ chịu khi được ngủ cả đêm sau khi dùng amitriptylin so với nhiều đêm mất ngủ trước đó vì đau do thần kinh. Buồn ngủ buổi sáng nhẹ và vừa là tác dụng phụ mà nói chung cải thiện theo thời gian và có thể giảm khi dùng thuốc vài giờ trước khi đi ngủ. Thuốc này không nên tiếp tục sử dụng nếu như sau 5 ngày điều trị không thấy có cải thiện. Desipramin liều 25 - 150 mg/ngày có hiệu quả

tương tự như amitriptylin. Thuốc chống loạn nhịp mexiletin cũng được ưa chuộng trong sử dụng với mục đích ở liều đến 10mg/ngày. Capsaicin, một chất kích thích tại chỗ cũng có hiệu quả làm giảm cơn đau thần kinh tại chỗ. Nó được pha chế thành kem bôi (Zostrix 0,025%, Zostrix - HP 0,075%) để bôi lên da vùng đau hai đến bốn lần một ngày. Khi bôi thuốc cần sử dụng găng tay vì tay bị dính bẩn có thể gây khó chịu nếu kem tiếp xúc với mắt hoặc các vùng nhạy cảm như bộ phận sinh dục.

2. Bệnhlý thần kinh tự quản

Trong bệnh hệ thần kinh tự quản có dấu hiệu hạ huyết áp tư thế đứng, giảm đáp ứng tim mạch với thủ thuật Valsalva, liệt dạ dày luân phiên ỉa chảy đặc biệt vào ban đêm và táo bón, không có khả năng làm trống bàng quang và liệt dương. Liệt dạ dày cần được xét đến ở bệnh nhân đái tháo đường, những người có dao động hay biến đổi nồng độ đường huyết đột ngột sau bữa ăn. Liệt dương do thần kinh khác với liệt dương do căn nguyên tâm thần. Liệt dương do tâm thần thường thành từng cơn (cường dương xảy ra trong những trường hợp đặc biệt) còn liệt dương ở người đái tháo đường thường dai dẳng; tắc ở động mạch chủ tại vùng chậu có thể là nguyên nhân gây ra vấn đề này.

a. Điều trị bệnh lý hệ thần kinh tự quản

Không có phương pháp điều trị hiệu quả kéo dài trong bệnh hệ thần kinh tự quản do đái tháo đường. Metoclopramid có một số hỗ trợ trong điều trị liệt dạ dày do đái tháo đường trong thời gian ngắn, nhưng tác dụng của nó giảm theo thời gian. Nó là chất đối kháng dopamin có tác dụng chống nôn trung ương cũng như tác động giống cholin làm trống dạ dày. Thuốc có thể dùng đường tĩnh mạch (10mg ba hoặc bốn lần một ngày, 30 phút trước bữa ăn và lúc đi ngủ) hoặc đường uống (20 mg dung dịch metoclopramid) trước bữa sáng và tối. Buồn ngủ, thao thức, mệt mỏi và uể oải là các tác dụng phụ thường thấy có thể xuất hiện loạn vận động muộn, và các tác dụng ngoại tháp. Cisaprid (10 mg ba hoặc bốn lần một ngày) có thể cải thiện tốc độ làm trống rõ rệt cả chất lỏng và chất rắn ở dạ dày. Nó có độ dung nạp tốt hơn và gây ít tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương hơn metoclopramid, nhưng có thể gây rắc rối làm tăng số lượt đi ngoài ở một số bệnh nhân. Erythromycin có lẽ gắn với thụ thể motilin của dạ dày và làm cải thiện việc làm trống dạ dày ở liều 250 mg ba lần một ngày. Đôi khi ỉa chảy liên quan với bệnh hệ thần kinh tự quản đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh phổ rộng, mặc dù

nó thường tự ổn định. Ỉa chảy dai dẳng do đái tháo đường thường liên quan với rối loạn kiểm soát chức năng cơ thắt và phân lỏng. Điều trị bằng loperamid, 4-8 mg một ngày, hoặc diphenoxylat với atropin bốn lần một ngày, mỗi lần hai viên có thể làm lui bệnh. Trong các trường hợp nghiêm trọng hơn, cồn thuốc long não, thuốc phiện hoặc codein (viên 60mg) có thể cần thiết để giảm số lần ỉa chảy và độ đặc của phân. Clonidin được ghi nhận là làm giảm ỉa chảy do đái tháo đường, mặc dù khuynh hướng làm hạ huyết áp của nó ở những bệnh nhân này, những người đã sẵn có bệnh thần kinh tự quản và một số có hạ huyết áp tư thế, thường hạn chế mức độ có ích của thuốc. Bethanechol liều 10-50 mg ba lần một ngày đôi khi cải thiện tốc độ làm trống bàng quang mất trương lực. Đặt cathete ở bàng quang bị giãn làm cải thiện chức năng của nó và lợi ích đáng kể được nhận thấy sau phẫu thuật khâu cơ thắt bàng quang trong. Mineralocorticoid trị liệu bằng fludrocortison 0,2-0,3mg/ngày và bít tất đàn hồi hay bộ áp lực có một số hỗ trợ cho những bệnh nhân có hạ huyết áp tư thế đứng xảy ra do mất phản xạ tư thế.

b. Điều trị liệt dương

Tiêm papaverin hay alprostadil (PGE_1) tại chỗ vào thể hang gây cường dương nếu được cung cấp máu đầy đủ. Nó giúp phân biệt với mất khả năng cương có căn nguyên thần kinh là bệnh không có đáp ứng do bệnh mạch máu. Có hai phương pháp chữa bệnh trong điều trị rối loạn cương được FDA công nhận gần đây là đặt alprostadil, một prostaglandil E_1 trong niệu đạo. Chất này có tỷ lệ thành công là 60% do đặc tính vận mạnh trực tiếp của nó. Một thuốc khác thu hút đáng kể sự chú ý của cả giới khoa học và công bố của báo chí là sildenafil (Viagra). Thuốc này có thể sử dụng dạng viên uống trước khi hoạt động tình dục. Bản thân sildenafil không gây cương nhưng nó làm sự cương được thuận lợi bằng cách ức chế chọn lọc lên enzym phosphodiestarase typ 5 (PDE - 5). Enzym này bình thường loại bỏ chất hoạt hoá hoạt động cương chủ yếu là guanosin monophosphat vòng (cGMP). Trong quá trình kích thích tình dục, nitric oxyd được giải phóng từ sợi thần kinh phó giao cảm và tế bào nội mô của dương vật. Chất này làm phát sinh ra cGMP là chất mà sau đó làm giãn cơ trơn của thể hang để cho dòng máu vào trong dương vật đang to ra. Do ức chế PDE - 5, sildenafil làm dễ dàng và duy trì sự cương bằng cách làm duy trì nồng độ cGMF có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là một viên 50mg uống khoảng một giờ trước khi hoạt động tình dục. Tác dụng cao nhất ở khoảng 2-2,5 giờ, ở một số người tác dụng kéo dài trong 4 giờ. Liều khuyến cáo tối đa là 100mg, một ít tác dụng phụ được ghi

nhận: đau đầu nhẹ thoáng qua, ửng đỏ mặt, khó tiêu và một vài tổn thương nhìn màu, đặc biệt ở liều 100mg. Không thấy chứng cương đau dương vật hoặc tăng tình dục. Do sildenafil làm tăng tác dụng hạ áp của nitrat, việc sử dụng nó bị chống chỉ định cho những bệnh nhân đang dùng nitrat hữu cơ ở bất cứ dạng nào. Trong các bệnh nhân đái tháo đường sử dụng sildenafil có 50-60% trường hợp được ghi nhận tăng chức năng cương. Do sildenafil giống như alprostadil, có tác dụng hạn chế khi có suy mạch nghiêm trọng, cần có thử nghiệm lâm sàng tiếp theo để xác định hiệu quả tương đối ở những bệnh nhân già bị đái tháo đường typ 2, những người mà suy mạch ở họ có thể là yếu tố chủ yếu gây loạn chức năng cương - khác với bệnh nhân trẻ bị đái tháo đường typ 1 có nguyên nhân chủ yếu thường là bệnh thần kinh.

E. Các biến chứng ở da và niêm mạc

Nhiễm khuẩn mủ mạn tính có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân kiểm soát đái tháo đường kém. Bệnh u vàng phát ban có thể do tăng glycerid máu liên quan với sự kiểm soát đường huyết kém là một tổn thương ít gặp, thường nằm ở mặt trước cẳng chân và mặt sau gót. Chúng thường có dạng đĩa hình oval hoặc không đều với bờ phân ranh giới và bề mặt vàng lấp lánh, xảy ra ở phụ nữ nhiều hơn nam giới từ hai đến bốn lần.

"Đốm cẳng chân" không hiếm gặp ở người lớn đái tháo đường. Chúng là những tổn thương teo, đau, hình tròn, màu nâu trên da ở vùng trước xương chày. Nhiễm nấm candida có thể gây ban đỏ và phù ở vùng hăm dưới vú, ở nách và ở giữa các ngón. Nó gây viêm âm hộ âm đạo ở những phụ nữ đái tháo đường không được kiểm soát kéo dài với đường niệu dai dẳng và là nguyên nhân thường xuyên gây ngứa.

Các loại kem chống nấm chứa miconazol hay clotrimazol làm giảm viêm âm hộ âm đạo ngay lập tức nhưng nếu đường niệu không giảm thì sẽ tái phát thường xuyên.

F. Các tình trạng đặc biệt

1. Bồi phụ insulin trong thời gian phẫu thuật

Có vẻ như nồng độ glucose đích trong khoảng 100 và 250 mg/dL là thích hợp cho đa số bệnh nhân để tránh nhiễm khuẩn sau phẫu thuật và nứt rách vết thương, mặc dù quan điểm này dựa trên quan sát lâm sàng hơn là theo chứng cứ kết luận. Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường cần được đo điện giải huyết thanh trước phẫu thuật để các bất thường có thể được điều chỉnh

trước phẫu thuật. Trong thời gian các ca mổ lớn và trong giai đoạn phục hồi sớm, bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cần được truyền tĩnh mạch dung dịch dextrose 5% trong nước muối sinh lý ở tốc độ 100-200mL/giờ với insulin người thông thường (25 đơn vị/250mL muối 0,9%) tiêm truyền tĩnh mạch ở tốc độ 1-3 đơn vị một giờ. Đầu tiên đường huyết của bệnh nhân cần được theo dõi từng giờ và tốc độ truyền insulin và dextrose được điều chỉnh để duy trì nồng độ đường huyết trong khoảng 120 đến 190mg/dL (mặc dù nồng độ cho đến 250mg/dL có thể chấp nhận được).

Đa số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dù có được điều trị bằng insulin thường hay không, trong thời gian phẫu thuật lớn cần được điều trị bằng insulin. Ở những bệnh nhân này, 10 đơn vị insulin thường cho vào 100ml dung dịch D_5W chứa 20 meq chlorid kali và truyền với tốc độ 100ml/giờ (1 đơn vị/giờ). Nói chung thích hợp, dễ điều chỉnh đường huyết trong thời gian phẫu thuật.

Cần theo dõi glucose máu bệnh nhân mỗi giờ một lần để tránh tăng hoặc hạ đường huyết quá mức. Nếu giá trị glucose máu giữ ở trên 250mg/dl trong 1 - 2 giờ, cần thay thế bằng tốc độ truyền là 15 đơn vị/l.

Những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 phải chịu những thủ thuật ngoại khoa nhỏ không cần gây mê mà trước đó đã kiểm soát được đường huyết bằng thuốc uống hoặc ăn kiêng đơn độc thì nói chung không cần truyền insulin. Cần tránh sử dụng các dung dịch chứa glucose trong phẫu thuật và cần theo dõi nồng độ glucose máu 4 giờ một lần. Insulin người thông thường và insulin lispro cần được sử dụng nếu cần thiết để duy trì glucose máu dưới 250ml/dl (xem chương 1).

2. Thai nghén ở bệnh nhân đái tháo đường

Điều trị đái tháo đường trong thời gian thai nghén có một vài đặc tính riêng khác với điều trị đái tháo đường nói chung. Những đặc tính này gồm: (1) Chống chỉ định các thuốc uống hạ đường huyết. (2) Không nên giảm cân do nó có thể ảnh hưởng đến dinh dưỡng của bào thai. (3) Điều trị tích cực bằng insulin kèm theo tự theo dõi đường huyết nói chung được khuyến cáo để cải thiện khả năng có những đứa trẻ khoẻ mạnh. Tất cả các cố gắng cần được tiến hành, sử dụng tiêm insulin nhiều lần hoặc tiêm truyền insulin liên tục bằng bơm máy để duy trì giá trị glucose máu lúc đói và trước bữa ăn gần bình thường trong khi tránh bị hạ đường huyết. Cần duy trì glycohemoglobin trong ngưỡng bình thường.

Do nhiều phụ nữ đái tháo đường mang thai già tháng - hoặc do phôi thường to và có thể đa ối, người ta khuyên nên cho đẻ sớm hơn (ở tuần 37 - 38), đặc biệt nếu kiểm soát đường huyết không thích hợp trong thời gian thai nghén (ví dụ glycohemoglobin > 10%). Có khuynh hướng tránh mổ đẻ và theo hướng đẻ can thiệp. Xem chi tiết thêm ở chương 16, tập I.

Tiên lượng

Thử nghiệm kiểm soát đái tháo đương và biến chứng (DCCT) cho thấy tiên lượng kém trước đó của 40% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 được cải thiện rõ rệt bằng cách điều trị tối ưu. Những người tham gia DCCT nói chung trẻ tuổi, tích cực phục tùng và được chăm sóc ở các trung tâm của học viện bởi các nhà sư phạm về đái tháo đường và các bác sỹ chuyên gia nội tiết giỏi là những người có khả năng cung cấp sự theo dõi và phục vụ cao hơn bình thường. Cải thiện việc đào tạo ở những người cung cấp có thể có lợi.

Với đái tháo đường typ 2, điều trị thành công béo phì vẫn là một thách thức lớn để đạt được việc kiểm soát thích hợp sự tăng đường huyết, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Các phương pháp an toàn và hiệu quả được lưu lại là phòng ngừa hay điều trị béo phì, tiên lượng của đái tháo đường typ 2 với nguy cơ tim mạch cao của nó cần được cải thiện đáng kể.

Bổ sung vào các yếu tố di truyền ít được hiểu rõ liên quan với sự khác biệt trong nhạy cảm của cá thể với sự phát sinh các biến chứng lâu dài của tăng đường huyết, người ta đã rõ là ở cả hai typ đái tháo đường: văn hóa, sự tích cực và hiểu biết của bệnh nhân về các biến chứng tiềm tàng của bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả cuối cùng.

HÔN MÊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Hôn mê có thể do nhiều nguyên nhân không liên quan trực tiếp với đái tháo đường. Cần phân biệt các nguyên nhân rõ rệt liên quan trực tiếp với đái tháo đường: (1) Hôn mê hạ đường huyết do quá liều insulin hay thuốc uống hạ đường huyết. (2) Hôn mê tăng đường huyết liên quan với thiếu insulin nghiêm trọng (nhiễm toan ceton đái tháo đường) hoặc thiếu insulin nhẹ và vừa (hôn mê tăng thẩm thấu tăng đường huyết không ceton). (3) Nhiễm toan lactic liên quan với đái tháo đường, đặc biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm khuẩn nặng hay trụy tim mạch.

NHIỄM TOAN CETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng glucose máu > 250 mg/dl
- Nhiễm toan với pH máu < 7,3
- Bicarbonat huyết thanh < 15 meq/l
- Huyết thanh có kết quả ceton dương tính.

Nhận định chung

Nhiễm toan ceton có thể là biểu hiện ban đầu của đái tháo đường typ 1 hoặc là kết quả của việc tăng nhu cầu insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 trong thời gian nhiễm khuẩn, chấn thương, nhồi máu cơ tim hay phẫu thuật. Đây là cấp cứu đe doạ tính mạng với tỷ lệ tử vong dưới 5%. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có thể bị nhiễm toan ceton trong điều kiện stress nghiêm trọng như nhiễm khuẩn mủ. Gần đây, nhiễm toan ceton đái tháo đường là một trong nhiều biến chứng nặng hay gặp trong điều trị bằng bơm insulin, xảy ra ở khoảng một trong 80 bệnh nhân trong một tháng điều trị. Nhiều bệnh nhân theo dõi đường huyết mao mạch đều đặn bỏ qua việc đo ceton niệu. Điều này có thể là dấu hiệu khả năng thất thoát insulin hay hỏng bơm trước khi bệnh phát triển nặng. Kém phục tùng là một trong các nguyên nhân hay gặp của nhiễm toan ceton đái tháo đường, đặc biệt khi các cơn này tái phát.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Trước khi xuất hiện hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường một ngày hoặc nhiều hơn thường có đa niệu và rối loạn tiêu hoá kèm theo với mệt mỏi rõ rệt, buồn nôn và nôn, và cuối cùng trạng thái lơ mơ tinh thần có thể tiến triển thành hôn mê. Khi kiểm tra thực thể, dấu hiệu mất nước ở bệnh nhân lơ mơ với thở nhanh sâu có mùi "hoa quả" của aceton là gợi ý quan trọng cho chẩn đoán. Hạ huyết áp với nhịp tim nhanh cho thấy có mất nước và điện giải nghiêm trọng, thường có hạ thân nhiệt. Có thể có đau bụng và thậm chí tăng nhạy cảm khi không có bệnh ở bụng. Trái lại, viêm túi mật và viêm tuy có thể xảy ra với rất ít triệu chứng và dấu hiệu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng (Bảng 10 - 12)

Glucose niệu 4+ và ceton niệu nhiều với tăng glucose niệu, ceton huyết, pH máu động mạch thấp và carbonat huyết tương thấp là đặc trưng của nhiễm toan ceton đái tháo đường. Nồng độ kali huyết tương tăng mặc dù tổng lượng kali toàn bộ cơ thể giảm do đa niệu kéo dài và nôn. Amylase thường tăng nhưng thường là amylase nước bọt cũng như amylase tuỵ. Vì vậy, trong hoàn cảnh này amylase huyết thanh không phải là dấu hiệu rõ ràng bị viêm tuỵ cấp. Nitơ huyết có thể là chỉ số về trạng thái của thận tốt hơn creatinin huyết thanh (SMA - 6) có kết quả tăng giả do sắc kí không đặc hiệu của cetoacid và glucose. Tuy nhiên, phần lớn các labo hiện nay loại bỏ xét nghiệm này. Tăng bạch cầu tới 25000/μl với chuyển dịch sang trái có thể xảy ra có liên quan hoặc không liên quan với nhiễm khuẩn. Tăng nhiệt độ hoặc nhiệt độ bình thường chỉ ra có nhiễm khuẩn bởi vì bệnh nhân nhiễm toan ceton đái tháo đường thường có nhiệt độ thấp nếu không bị nhiễm khuẩn.

Bảng 10 -12: Chẩn đoán cận lâm sàng hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường

	Nước tiểu		Huyết tương		
	Glucose	Aceton	Glucose	Bicarbonat	Aceton
Liên quan với đái tháo đường					
Hạ đường huyết	0[1]	0 hoặc +	Thấp	Bình thường	0
Nhiễm toan ceton đái tháo đường	++++	++++	Cao	Thấp	++++
Hôn mê tăng đường huyết không có đa ceton	++++	0	Cao	Bình thường hoặc hơi thấp	0
Nhiễm toan lactic	0 hoặc +	0 hoặc +	Bình thường, thấp hoặc cao	Thấp	0 hoặc +
Không liên quan với đái tháo đường					
Rượu hoặc các thuốc độc hại khác	0 hoặc +	0 hoặc +	Có thể thấp	Bình thường hoặc thấp[2]	0 hoặc +
Tai biến mạch máu não hoặc chấn thương sọ não	+ hoặc 0	0	Thường cao	Bình thường	0
Nhiễm urê huyết	0 hoặc +	0	Cao hoặc bình thường	Thấp	0 hoặc +

[1] Nước tiểu sót lại trong bàng quang có thể vẫn còn chứa glucose do tăng đường huyết trước đó.

[2] Rượu có thể làm tăng lactat cũng như toan ceton gây giảm pH.

Các biến chứng

Hai rối loạn chuyển hoá chính trong nhiễm toan ceton đái tháo đường là tăng glucose máu và nhiễm toan ceton máu. Cả hai đều do thiếu insulin liên quan với tăng glucose máu.

A. Tăng glucose máu

Tăng glucose máu do tăng sản xuất glucose ở gan cũng như giảm sử dụng glucose ở các tổ chức ngoại vi. Tăng giải phóng glucose ở gan là hậu quả của tăng sản xuất glucose, là kết quả của giảm insulin cũng như liên quan với tăng glucagon máu. Khi nồng độ mosmol/l huyết thanh tăng quá 320 - 330 mosm/l, hệ thần kinh trung ương bị ức chế và có thể gây hôn mê. Hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường có thẩm thấu thấp hơn cần được nghiên cứu nguyên nhân gây hôn mê khác ngoài tăng thẩm thấu.

B. Nhiễm toan ceton máu

Nhiễm toan ceton máu thể hiện hậu quả do thiếu insulin ở những vị trí của đa enzym. Thiếu insulin liên quan với tăng hàm lượng hormon tăng trưởng và glucagon dẫn đến tăng phân huỷ lipid từ mô mỡ và tăng tạo ceton ở gan. Một đại diện chính xác của toan ceton là acid acetic. Chất này cùng với sản phẩm chuyển hoá của nó là aceton được đo bằng các chất phản ứng nitroprussid (Acetest và Ketostix). Tuy nhiên độ nhạy cảm với aceton kém, cần hơn 10 mmol. Nồng độ này ít khi đạt tới trong huyết tương của người nhiễm toan ceton mặc dù nồng độ để phát hiện này đã đạt được trong nước tiểu. Vì vậy, trong huyết tương bệnh nhân nhiễm toan ceton chỉ có acetoacetat được đo bằng những chất phản ứng này. Chất hay gặp hơn là acid β - hydroxybutyric dựa vào acid acetic đã phát hiện được. Các chất phản ứng tại giường để chẩn đoán sau đó có thể không đáng tin cậy chỉ ra là không có nhiễm ceton huyết trong các trường hợp mà acid β - hydroxybutyric là yếu tố chủ yếu gây nhiễm toan.

Điều trị

A. Phòng bệnh

Việc tuyên truyền cho bệnh nhân đái tháo đường nhận biết các triệu chứng và dấu hiệu sớm của nhiễm toan ceton có ý nghĩa lớn trong phòng ngừa nhiễm toan nghiêm trọng. Các thể ceton niệu cần được định lượng ở bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm khuẩn hoặc bệnh nhân điều trị bằng bơm

insulin khi mà glucose máu tĩnh mạch cao đột ngột và dai dẳng. Khi có ceton niệu nặng và glucose niệu kéo dài qua nhiều xét nghiệm, cần bổ sung đều đặn insulin và đồ ăn lỏng như nước cà chua và nước luộc thịt chứa ít muối để phục hồi dịch và điện giải. Bệnh nhân cần được hướng dẫn phải liên hệ với bác sĩ điều trị nếu có ceton niệu kéo dài, và đặc biệt nếu có nôn hoặc nếu đã điều chỉnh thích hợp tốc độ tiêm truyền bằng bơm insulin nhưng không điều chỉnh được sự tăng đường huyết và ceton niệu. Nếu đái tháo đường khởi phát từ tuổi thanh thiếu niên, đặc biệt ở lứa tuổi thiếu niên, các cơn nhiễm toan ceton nghiêm trọng thường biểu thị sự ít tuân theo chế độ điều trị bằng insulin và những bệnh nhân này sẽ cần sự chỉ bảo của gia đình.

B. Các biện pháp khẩn cấp

Nếu bị chứng nhiễm ceton nghiêm trọng, bệnh nhân cần nhập viện để điều chỉnh tình trạng tăng thẩm thấu cũng như nhiễm toan ceton máu. Đối với các trường hợp nghiêm trọng hơn cần thành lập một nhóm chăm sóc đặc biệt hoặc ít nhất là một nhóm chăm sóc theo từng bước.

1. Bảng theo dõi điều trị

Một trong những bước quan trọng nhất trong việc bắt đầu điều trị là lập bảng theo dõi liệt kê các dấu hiệu sống còn và kế hoạch tiếp theo làm các xét nghiệm chẩn đoán cận lâm sàng liên quan với các thủ thuật điều trị. Các chỉ số trong khiếm khuyết trao đổi chất bao gồm glucose niệu và các thể ceton cũng như pH máu động mạch, glucose, aceton, bicarbonat huyết tương, nitơ của urê và điện giải huyết thanh. Độ thẩm thấu của huyết thanh cần được đo hoặc ước tính và làm cân bằng trong quá trình điều trị.

Một phương pháp thuận tiện để ước tính độ thẩm thấu hiệu quả của huyết thanh như sau (giá trị bình thường ở người là 280 -300 mosm/L):

$$\text{Mosm/L} = 2[\text{Na}^+ \text{ (meq/L)} + \text{K}^+ \text{ (meq/L)}] + \frac{[\text{glucose (mg/dl)}]}{18}$$

Phương pháp ước tính này thường có giá trị 10 -20 mosm/l thấp hơn so với kỹ thuật soi lạnh chuẩn ở bệnh nhân hôn mê đái tháo đường. Trong khi urê vượt qua tác dụng sụt giảm tại điểm đông lạnh, nó tự do thấm qua màng tế bào và do đó không được tính vào độ thẩm thấu hiệu quả của huyết thanh. Cần đặt lưu ống thông nước tiểu cho tất cả bệnh nhân hôn mê nhưng cần tránh đặt cho bệnh nhân đái tháo đường có khả năng cộng tác hoàn toàn do

có nguy cơ gây nhiễm khuẩn bàng quang. Cần ghi lại lượng dịch đưa vào và thải ra. Khuyến cáo đặt ống thông dạ dày cho bệnh nhân hôn mê để điều chỉnh sự giãn dạ dày gây nôn và sặc. Bệnh nhân không được dùng thuốc an thần và thuốc ngủ.

2. Bồi phụ insulin

Chỉ nên sử dụng insulin thường để bắt đầu điều trị tất cả các trường hợp nhiễm toan ceton nghiêm trọng và nó cần được dùng ngay sau khi xác định chẩn đoán. Insulin thường có thể dùng ở liều cao 0,1 đơn vị/kg tiêm tĩnh mạch cả khối, sau đó dùng liều 0,1 đơn vị/kg/giờ truyền liên tục hoặc từng giờ bằng cách tiêm bắp. Như thế đủ thay thế lượng insulin thiếu ở đa số bệnh nhân. Bồi phụ lượng insulin thiếu giúp điều chỉnh nhiễm toan bằng cách làm giảm luồng acid béo đến gan, giảm sản xuất ceton ở gan và cũng cải thiện việc loại bỏ các thể ceton khỏi máu. Insulin trị liệu làm giảm sự tăng thẩm thấu bằng cách làm giảm sự tăng đường huyết. Nó thực hiện việc này bằng cách tăng loại trừ glucose qua việc sử dụng ở ngoại biên cũng như làm giảm sản xuất glucose ở gan. Tác dụng sau này được thực hiện bằng cách ức chế trực tiếp quá trình tạo glucose và phân huỷ glycogen, cũng như làm giảm dòng acid amin từ cơ tới gan và giảm sự tăng glucagon huyết.

Liều insulin cần được "bỏ lùi chậm" vào dung dịch để có thể thay đổi tốc độ bồi phụ dịch mà không ảnh hưởng tới tốc độ phân bố insulin. Để đạt được hiệu quả tối ưu, trước khi tiêm truyền insulin liều thấp liên tục cần đưa nhanh vào tĩnh mạch liều tải insulin 0,1 đơn vị/kg để mồi vào các thụ thể insulin. Nếu nồng độ glucose huyết tương không giảm ít nhất 10% trong giờ đầu tiên, nên lặp lại liều tải. Có sẵn các máy đo glucose cạnh giường và các dụng cụ cận lâm sàng để phân tích glucose nhanh và chính xác (máy phân tích glucose Beckman hay Yellow Spring) góp phần lớn vào việc đạt được sự thay thế insulin tối ưu. Hiếm khi gặp kháng insulin do miễn dịch và khi đó phải tăng gấp đôi liều insulin cứ mỗi 2 - 4 giờ nếu tăng glucose máu không được cải thiện sau 2 liều insulin đầu tiên.

3. Bồi phụ dịch và điện giải

Ở đa số bệnh nhân, lượng dịch thiếu hụt là 4 - 5 lít. Ban đầu, dung dịch muối 0,9% là dung dịch lựa chọn giúp làm giãn lại thể tích lòng mạch bị co và cần được bắt đầu ở phòng cấp cứu ngay khi xác định chẩn đoán. Cần cân nhắc việc sử dụng bicarbonat natri do không thể hiện thấy lợi ích trong một

thử nghiệm ngẫu nhiên kỳ vọng do có những hậu quả nguy hiểm tiềm tàng sau: (1) hạ kali huyết do chuyển kali nhanh chóng vào trong tế bào; (2) thiếu oxy tổ chức do giảm phân li oxy khỏi hemoglobin khi nhiễm toan nhanh chóng bị đảo ngược; (3) nhiễm toan não do giảm pH dịch não tuỷ; và (4) tình trạng tăng thẩm thấu xấu đi. Tuy nhiên, những lo ngại này ít quan trọng trong những hoàn cảnh lâm sàng nhất định, và thêm 1 - 2 ống bicarbonat natri (44 meq trong ống 50 mL) vào chai dung dịch muối nhược trương có thể sử dụng khi mà pH máu bằng 7,0 hoặc thấp hơn hay bicarbonat máu dưới 9 meq/L. Một khi pH đạt tới 7,1 không được dùng thêm bicarbonat do nó làm tăng thêm tình trạng nhiễm kiềm chuyển hoá do các thể ceton được chuyển hóa. Nhiễm kiềm gây thay đổi kali làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. Trong giờ đầu tiên, ít nhất 1lít dung dịch 0,9% muối cần được truyền và sau đó lượng dịch cần được truyền với tốc độ 300 -500 mL/giờ, theo dõi cẩn thận kali huyết thanh. Nếu glucose máu trên 500 mg/dL, cần sử dụng dung dịch muối 0,45% sau giờ đầu tiên do lượng nước thiếu nhiều hơn lượng natri mất đi trong đái tháo đường không được kiểm soát với bài niệu thẩm thấu. Không đủ khả năng bồi phụ thể tích đủ (ít nhất 3-4l/8 giờ) làm phục hồi sự thẩm thấu bình thường là một trong những thiếu sót làm ảnh hưởng tới việc phục hồi đầy đủ. Mặt khác, bồi phụ dịch quá (hơn 5L trong 8 giờ) có thể dẫn đến hội chứng suy hô hấp hay phù não. Khi glucose máu giảm đến 250mg/dL hoặc thấp hơn, cần sử dụng dung dịch glucose 5% để duy trì glucose máu trong khoảng 200 và 300mg/dL trong khi tiếp tục điều trị Insulin để loại bỏ ceton máu. Sử dụng glucose có lợi thế kép trong phòng ngừa hạ đường huyết và xa hơn làm giảm khả năng phù não mà có thể là hậu quả do giảm nhanh đường huyết.

Trong thời gian điều trị, nhiễm toan tăng clo máu do mất đáng kể cetonacid theo nước tiểu trong pha điều trị sớm. Một phần lượng bicarbonat thiếu hụt được bồi phụ bằng ion clo truyền trong lượng lớn dung dịch muối để điều chỉnh sự mất nước. Vì thế ở phần lớn bệnh nhân khi nhiễm toan ceton biến mất trong thời gian thay thế insulin, họ có nồng độ bicarbonat thấp, giảm Clo máu với khoảng trống anion bình thường. Đây là điều kiện tương đối lành tính và tự phục hồi sau 12 - 24 giờ từ lúc ngừng truyền dung dịch muối tĩnh mạch.

4. Bồi phụ kali và phosphat

Cơ thể mất kali do đa niệu cũng như nôn có thể cao đến hàng trăm miliequivalant. Tuy nhiên, bởi vì có sự chuyển dịch từ tế bào do nhiễm toan,

kali huyết thanh thường bình thường hoặc cao hơn cho đến sau ít giờ đầu điều trị, cải thiện tình trạng nhiễm toan và kali huyết thanh trở lại vào trong tế bào. Cần truyền kali ở liều 20 -30 meq/giờ trong vòng 2 - 3 giờ sau khi bắt đầu điều trị hoặc sớm hơn nếu kali huyết thanh lúc đầu thấp một cách không thích hợp. Phải thay đổi cách bồi phụ kali nếu kali huyết thanh không đáp ứng với điều trị ban đầu và duy trì trên 5 meq/L như trong trường hợp suy thận. Điện tâm đồ có thể giúp đỡ kiểm tra bệnh nhân và phản ánh trạng thái cân bằng kali tại thời điểm đó, nhưng không thể dùng nó để thay cho các phương pháp đo cận lâm sàng chính xác.

Có thể kê đơn các thực phẩm giàu kali khi bệnh nhân đủ phục hồi để ăn uống (nước ép cà chua và nho chứa 14 meq kali trong 240 mL và một quả chuối kích thước trung bình chứa 10 meq) Xem chương 4 về thành phần kali trong thực phẩm.

Ít khi cần đến bồi phụ phosphat trong điều trị nhiễm toan ceton đái tháo đường. Tuy nhiên, nếu hạ phosphat máu nghiêm trọng dưới 0,35 mmol/L (< 1 mg/dL) xuất hiện trong thời gian điều trị bằng insulin, một lượng nhỏ phosphat có thể được bồi phụ bằng muối phosphat. Hạ phosphat máu nghiêm trọng như vậy có hại cho màng tế bào cơ vân và có thể làm phân huỷ hồng cầu. Kali cần gấp nhiều lần phosphat và cần được bồi phụ riêng biệt do bồi phụ phosphat quá nhanh (trong khi đạt tới lượng kali yêu cầu) có thể làm tăng kết tủa calci huyết thanhvào mô và gây tetani.

Lợi ích điều trị rõ rệt của việc bồi phụ phosphat thường quy không được ghi nhận trong nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên. Tuy nhiên, có nêu ra những lợi thế tiềm tàng nhất định. Điều trị hạ phosphat máu giúp cho phục hồi dung tích hệ đệm của huyết tương, do đó làm thuận lợi cho việc bài xuất hydro ở thận; và nó điều chỉnh sự phân li oxy khỏi hemoglobin bị tổn thương bằng cách tạo ra 2,3 - diphosphatglycerat. Để giảm thiểu nguy cơ gây tetani do bồi phụ phosphat quá tải, sự thiếu hụt trung bình 40 -50 mmol phosphat ở người bị nhiễm toan ceton đái tháo đường cần được bồi phụ bằng truyền tĩnh mạch ở tốc độ không quá 3 mmol/giờ.

Dung dịch dự trữ do Abbott Laboratories cung cấp một hỗn hợp chứa 1,12g KH_2PO_4 và 1, 18g K_2HPO_4trong liều duy nhất 5 mL chuyển tương đương 22 mEq kali và 15 mmol phosphat (27 meq). Liều 5 mL dung dịch dự trữ này hoà vào 2 L dung dịch muối 0,45% hoặc 5% dextrose trong nước, truyền 400 mL/giờ sẽ bồi phụ phosphat với tốc độ tối ưu 3 mmol/giờ và sẽ

cung cấp 4,4 meq kali trong một giờ. Nếu phosphat huyết thanh vẫn dưới 0,35 mmol/L (1 mg/dL), truyền lặp lại phosphat kali với khoảng cách 5 giờ ở tốc độ 3 mmol/giờ sẽ là hợp lý.

5. Điều trị nhiễm khuẩn kết hợp

Chỉ định dùng kháng sinh. Viêm túi mật và viêm thận - bể thận có thể sẽ rất nặng ở những bệnh nhân này.

Tiên lượng

Tần suất tử vong do nhiễm toan ceton đái tháo đường đã giảm rõ rệt nhờ cải thiện việc điều trị đái tháo đường cho người trẻ, nhưng biến chứng này vẫn là một nguy cơ đáng kể ở người già và bệnh nhân bị hôn mê sâu do điều trị chậm. Nhồi máu cơ tim cấp và nhồi máu ruột sau hạ huyết áp kéo dài làm xấu đi triển vọng. Một dấu hiệu tiên lượng nặng là suy thận và rối loạn chức năng thận trước đó làm xấu đi tiên lượng rõ rệt bởi vì thận đóng vai trò quyết định trong việc bù cho những bất thường lớn về pH và điện giải. Phù não được ghi nhận là ít xảy ra khi các thiếu hụt trao đổi chất trở về bình thường. Duy trì hàm lượng glucose máu 200 - 300 mg/dL trong 24 giờ đầu sau khi điều chỉnh sự tăng đường huyết nghiêm trọng làm giảm nguy cơ này.

HÔN MÊ TĂNG THẨM THẤU TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT KHÔNG CÓ NHIỄM CETON

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng glucose máu > 600 mg/dL
- Nồng độ mosmol /kg huyết thanh > 310 mosm/kg
- Không nhiễm toan: pH máu trên 7,3
- Bicarbonat huyết thanh > 15 meq/L
- Khoảng trống anion bình thường (< 14 meq/L)

Nhận định chung

Dạng hay gặp thứ hai này trong hôn mê tăng đường huyết đặc trưng bởi tăng đường huyết mà không có nhiễm toan rõ rệt, với tăng thẩm thấu và mất nước. Nó xảy ra ở bệnh nhân có đái tháo đường nhẹ hoặc chưa phát

hiện được, và phần lớn bệnh nhân ở tuổi trung niên hoặc già. Chứng ngủ lịm và lú lẫn xảy ra khi nồng độ mosmol/kg vượt quá 320 - 330 mosm/kg. Thường có suy thận hoặc suy tim sung huyết kèm theo, và sự có mặt của bất kỳ bệnh nào trong đó xấu đi tiên lượng. Thường có điều kiện dẫn dắt như nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc mới phẫu thuật. Các thuốc nhất định như phenytoin, diazoxid, glucocorticoid và lợi tiểu có liên quan trong bệnh sinh của nó, cũng như có thủ thuật liên quan với tải glucose như là thẩm phân màng bụng.

Bệnh sinh

Thiếu insulin là một phần tương đối có thể làm khởi phát hội chứng bằng cách làm giảm sử dụng glucose ở gan. Khi glucose niệu nhiều chắc chắn lượng nước mất đi lớn. Nếu bệnh nhân không có khả năng duy trì lượng dịch đưa vào cơ thể thích hợp do liên quan với bệnh cấp hoặc mạn hay bị mất đi một lượng dịch lớn sẽ gây ra mất nước rõ rệt. Khi thể tích huyết tương giảm phát sinh ra suy thận và kết quả hạn chế mất đường qua thận dẫn đến nồng độ glucose máu tăng cao hơn. Tăng thẩm thấu nghiêm trọng xuất hiện gây lú lẫn tinh thần và cuối cùng là hôn mê. Vẫn chưa rõ tại sao không bị nhiễm ceton trong những điều kiện thiếu insulin này, mặc dù nồng độ hormon tăng trưởng giảm có thể là một yếu tố, cùng với nồng độ insulin tĩnh mạch cửa đủ để chống lại sự sản sinh ceton.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát có thể âm ỉ trong giai đoạn vài ngày hoặc vài tuần, với biểu hiện mệt mỏi, đa niệu và khát nhiều. Thiếu bệnh cảnh của nhiễm toan ceton có thể làm chậm sự nhận biết hội chứng này và làm chậm điều trị cho đến khi mất nước trở nên nghiêm trọng hơn trong nhiễm toan ceton. Giảm lượng dịch đưa vào cơ thể không phải hiếm gặp trong đặc điểm tiền sử bệnh, do thiếu cảm giác khát thích hợp, nôn hoặc không tự lấy được dịch ở bệnh nhân già, nằm liệt giường. Chứng ngủ lịm và lú lẫn tinh thần xuất hiện, tiến triển thành co giật và hôn mê sâu. Khám thực thể xác nhận có mất nước nghiêm trọng ở bệnh nhân ngủ lịm hoặc hôn mê không có thở kiểu Kussmaul.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có tăng đường huyết nghiêm trọng, với giá trị glucose máu dao động từ 600 đến 2400 mg/dl. Trong các trường hợp nhẹ, khi mà mất nước kém nghiêm

trọng hơn, hạ natri máu pha loãng cũng như mất natri theo nước tiểu có thể làm giảm natri huyết thanh xuống 120 -125 meq/L, nó bảo vệ ở một chừng mực nhất định khỏi tăng thẩm thấu quá mức. Tuy nhiên, khi mất nước tiến triển, natri huyết thanh có thể vượt qua 140 meq/L, làm nồng độ mosmol/kg đạt tới 330 - 440 mosm/kg. Chứng nhiễm ceton và nhiễm toan thường không có hoặc nhẹ. Nhất định có nitơ huyết trước thận, với nitơ của urê huyết thanh tăng quá 100 mg/dl là điển hình.

Điều trị

A. Dung dịch muối

Bồi phụ dung dịch là tối quan trọng trong điều trị hôn mê tăng đường huyết không có nhiễm ceton. Khởi phát của tăng thẩm thấu ở người già không bị nhiễm ceton chậm chạp hơn so với người trẻ có nồng độ ceton huyết thanh cao do ceton cung cấp tín hiệu sớm về bệnh nghiêm trọng (nôn, thở nhanh nông, mùi aceton). Kết quả là chẩn đoán và điều trị thường bị chậm lại cho đến khi thiếu hụt dịch đạt tới mức độ 6 - 10 L.

Nếu có giảm dung tích máu, cần bắt đầu điều trị bù dịch bằng dung dịch muối đẳng trương. Trong tất cả các trường hợp khác, dung dịch muối nhược trương (0,45%) có thể được lựa chọn vì dịch cơ thể của những bệnh nhân này tăng thẩm thấu rõ rệt. Có thể cần đến 4 - 6 L dịch trong 8 - 10 giờ đầu. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này để bồi phụ natri và nước chính xác. Khi glucose máu đạt 250 mg/dL, bồi phụ dịch cần bao gồm 5% dextrose pha trong nước hay các dung dịch muối 0,45% hay 0,9%. Tốc độ truyền dextrose cần được điều chỉnh để duy trì nồng độ đường huyết 250 - 300 mg/dL để làm giảm nguy cơ phù não. Một điểm quan trọng trong bồi phụ dịch là phục hồi lượng nước tiểu đến 50 ml/giờ hoặc nhiều hơn.

B. Insulin

Bệnh nhân không bị nhiễm ceton có thể cần ít insulin để làm giảm sự tăng đường huyết hơn so với bệnh nhân hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường. Trên thực tế, chỉ cần bồi phụ dịch cũng làm giảm đáng kể tăng đường huyết bằng cách điều chỉnh sự giảm dung tích máu. Việc này sau đó làm tăng cả lọc ở cầu thận và bài xuất glucose ở thận. Liều ban đầu insulin thường chỉ là 15 đơn vị dùng đường tĩnh mạch và 15 đơn vị tiêm dưới da là khá hiệu quả, và trong đa số trường hợp liều tiếp theo cần không quá 10 - 20 đơn vị tiêm dưới da 4 giờ một lần.

C. Kali

Khi không có nhiễm toan, đầu tiên có thể không có tăng kali máu nếu không có suy thận kèm theo. Vì thế nên lượng kali toàn bộ giảm ít hơn so với trong nhiễm toan ceton đái tháo đường và do đó cần bồi phụ kali ít hơn. Tuy nhiên, do kali huyết thanh ban đầu thường không tăng và do nó giảm nhanh chóng do kết quả tác dụng của insulin làm di chuyển kali vào trong tế bào, người ta khuyến cáo bắt đầu bồi phụ kali sớm hơn so với bệnh nhân nhiễm ceton, coi như không có suy thận hay thiểu niệu. Chlorid kali (10 meq/L) có thể thêm vào chai dung dịch sử dụng ban đầu nếu nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân không tăng lên.

D. Phosphat

Nếu xuất hiện hạ phosphat máu nghiêm trọng [phosphat huyết thanh <1mg/dL(<0,35 mmol/L)] trong thời gian điều trị bằng insulin, có thể bồi phụ phosphat cho bệnh nhân nhiễm toan ceton (ở tốc độ 3mmol/giờ).

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong nói chung của hôn mê tăng đường huyết, tăng thẩm thấu, không nhiễm ceton cao gấp hơn mười lần so với hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường, chủ yếu là do nó hay xảy ra hơn ở bệnh nhân già là những người có thể có hệ tim mạch bị tổn thương hoặc bệnh nặng kèm theo và mất nước ở họ thường nhiều do việc nhận biết và điều trị bị chậm lại. (Khi bệnh nhân cùng lứa tuổi, tiên lượng của hai cấp cứu tăng đường huyết này tương đương nhau). Khi điều trị được tiến hành tức thời, tỷ lệ tử vong có thể giảm gần 50% so với những người có liên quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh kèm theo.

NHIỄM TOAN LACTIC

(Xem thêm Metformin và các Biguanid khác)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Nhiễm toan nghiêm trọng với tăng thông khí phổi.
- pH máu dưới 7,3
- Bicarbonat huyết thanh < 15 meq/L
- Khoảng trống anion > 15 meq/L

- Không có các thể ceton trong huyết thanh
- Lactat huyết thanh > 5 mmol/L

Nhận định chung

Nhiễm toan lactic đặc trưng bởi sự tích tụ acid lactic thừa trong máu. Bình thường, nguồn chủ yếu acid này là hồng cầu (tế bào này thiếu enzym oxy hóa ái khí), cơ vân, da và não. Việc chuyển ngược acid lactic thành glucose và oxy hóa nó chủ yếu do gan thực hiện nhưng cũng do cả thận là những con đường chủ yếu thải trừ chất này. Sản xuất thừa acid lactic (thiếu oxy tổ chức), giảm thải trừ (suy gan), hoặc cả hai (truy tuần hoàn) có thể gây tích tụ nó. Nhiễm toan lactic không hiếm gặp ở bất cứ bệnh nhân bị bệnh nặng nào có suy tim mất bù , suy hô hấp hay suy gan, nhiễm khuẩn huyết hoặc nhồi máu ruột hay các chi. Cùng với việc ngừng điều trị bằng phenphormin ở Mỹ, nhiễm toan lactic ở bệnh nhân đái tháo đường trở nên hiếm gặp nhưng đôi khi xẩy ra ở bệnh nhân điều trị bằng metformin và vẫn cần được xét đến ở bệnh nhân nhiễm toan đái tháo đường, đặc biệt nếu bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đặc điểm lâm sàng của nhiễm toan lactic là tăng thông khí rõ rệt. Khi nhiễm toan lactic là thứ phát do thiếu oxy tổ chức hay truy mạch, dấu hiệu lâm sàng khác nhau, biểu hiện bằng bệnh nguy kịch đang diễn ra. Tuy nhiên, trong trường hợp vô căn hay tự phát, bệnh khởi phát nhanh (thường trong ít giờ đồng hồ), huyết áp bình thường, tuần hoàn ngoại vi tốt và không có chứng xanh tím.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bicarbonat huyết tương và PH máu rất thấp chứng tỏ có nhiễm toan chuyển hoá nghiêm trọng. Các thể ceton thường không có trong huyết tương và nước tiểu hoặc ít nhất là không đáng kể. Đầu mối thứ nhất có thể là khoảng trống anion cao (natri huyết thanh trừ đi tổng số của ion Clo và bicarbonat cần cao hơn 15). Giá trị cao chỉ ra có ngăn bất thường của các anion. Nếu điều này không thể giải thích trên lâm sàng bằng thừa ceton acid (đái tháo đường), các acid vô cơ (urê huyết) hoặc các anion do dùng thuốc quá liều (các salicylat, rượu metylic, etylen glycol), thì nhiễm toan

lactic có lẽ là chẩn đoán đúng (xem thêm chương 4). Nếu không có nitơ huyết, tăng phosphat huyết có thể là đầu mối về sự hiện diện của nhiễm toan lactic. Chẩn đoán được xác định bằng cách chứng minh ở mẫu máu được làm sạch nhanh và phân tách, nồng độ acid lactic huyết tương bằng 5 mmol/l hoặc cao hơn (giá trị cao đến 30 mmol/l đã được ghi nhận). Giá trị trong huyết tương bình thường là 1 mmol/l với tỷ lệ lactat/pyruvat bằng 10/1. Tỷ lệ này tăng lên nhiều trong nhiễm toan lactic*

Điều trị

Điều trị tấn công nguyên nhân gây nên của nhiễm toan lactic là thành phần chủ yếu trong điều trị. Điều trị bao vây nhiễm khuẩn mủ theo kinh nghiệm cần được tiến hành sau khi lấy mẫu máu nuôi cấy ở bất kỳ bệnh nhân nào mà nguyên nhân của nhiễm toan lactic không rõ ràng. Nhiều người khuyến cáo nên kiềm hoá bằng bicarbonat natri đường tĩnh mạch để giữ pH trên 7,2 trong điều trị cấp cứu nhiễm toan lactic. Khoảng 2000 meq trong 24 giờ được sử dụng. Tuy nhiên, không có bằng chứng rằng sử dụng bicarbonat làm ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Thẩm phân máu có thể có ích trong những trường hợp dung nạp kém lượng lớn natri.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong của nhiễm toan lactic tự phát là cao. Tiên lượng trong đa số trường hợp chính là tiên lượng của bệnh chính đã gây ra nhiễm toan lactic.

CÁC TRẠNG THÁI HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Hạ đường huyết tự nhiên ở người lớn có hai typ chủ yếu: lúc đói và sau bữa ăn. Hạ đường huyết lúc đói thường bán cấp hoặc mạn và thường có kèm với giảm lượng đường ở mô thần kinh như là biểu hiện chính của nó. Hạ đường huyết sau bữa ăn tương đối cấp và thường được báo trước bằng các triệu chứng hệ thần kinh tự quản bộc phát (toát mồ hôi, đánh trống ngực, lo lắng, run rẩy).

* Trong mẫu máu chọn lọc, cần thiết phải làm lạnh nhanh và phân tách máu để loại bỏ hồng cầu do chúng tiếp tục phân huỷ glucose ở nhiệt độ bình thường và là nguồn gốc gây sai lệch kết quả về nồng độ lactat huyết tương cao. Huyết tương đông lạnh vẫn bền vững để làm xét nghiệm tiếp theo.

Chẩn đoán phân biệt (Bảng 10 - 13)

Hạ đường huyết lúc đói có thể xảy ra trong các rối loạn nội tiết nhất định như giảm năng tuyến yên, bệnh Addison hoặc chứng phù niêm, trong các rối loạn liên quan với giảm chức năng gan như suy gan hay nghiện rượu cấp, đặc biệt ở bệnh nhân cần thẩm phân. Những điều kiện này thường rõ ràng và hạ đường huyết chỉ là bệnh cảnh thứ phát. Khi hạ đường huyết lúc đói là biểu hiện đầu tiên xuất hiện ở người lớn mà không có rối loạn nội tiết rõ ràng hoặc chuyển bệnh hóa bẩm sinh từ tuổi ấu thơ, những khả năng chẩn đoán chủ yếu bao gồm (1) chứng tăng insulin do u tế bào B tụy hoặc do sử dụng insulin (hay sulfonylurea) thiếu kiểm soát; (2) hạ đường huyết do các khối u ngoài tụy không tiết insulin.

Bảng 10 - 13. Các nguyên nhân hạ đường huyết thường gặp[1]

Hạ đường huyết lúc đói

- Chứng tăng insulin
 - U tế bào B tụy
 - Sử dụng insulin hoặc sulfonylurea bí mật
- Các khối u ngoài tụy

Hạ đường huyết sau bữa ăn (phản ứng)

- Hạ đường huyết sớm (dinh dưỡng)

Sau cắt dạ dày

Cơ năng (tăng năng thần kinh phế - vị)

- Hạ đường huyết muộn (đái tháo đường âm thầm)

Chậm giải phóng insulin do loạn chức năng tế bào B

- Do thiếu điều hòa ngược
- Vô căn

Hạ đường huyết do rượu

Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch

- Kháng thể kháng insulin vô căn (do giải phóng insulin mà chúng gắn vào)
- Kháng thể với thụ thể insulin (do hoạt động giống chất chủ vận)

Hạ đường huyết do Pentamidin

[1] Khi không có các rối loạn nội tiết, thận hoặc gan rõ rệt trên lâm sàng và loại bỏ việc điều trị đái tháo đường bằng các thuốc hạ đường huyết

Hạ đường huyết sau bữa ăn (phản ứng) có thể phân loại thành hạ đường huyết sớm (trong vòng 2-3 giờ sau bữa ăn) hoặc muộn (3-5 giờ sau bữa ăn). Hạ đường huyết sớm, hay dinh dưỡng, xảy ra khi chuyển nhanh lượng carbohydrat ăn vào trong ruột và tiếp theo bằng hấp thu nhanh glucose và tăng tiết insulin. Điều này có thể thấy sau phẫu thuật dạ dày - ruột và có liên quan đặc biệt với hội chứng tháo nhanh sau cắt dạ dày. Trong một số trường hợp nó là cơ năng và có thể biểu hiện sự hoạt động quá tích cực của hệ thần kinh phó giao cảm. Hiếm khi nó là hậu quả do khiếm khuyết trong phản ứng điều hoà ngược như thiếu hormon tăng trưởng, glucagon, cortisol hoặc các đáp ứng của hệ thần kinh tự quản.

Hạ dường huyết liên quan với rượu là do tiêu glycogen của gan kết hợp với ức chế sản xuất glucose do rượu. Điều này hay gặp nhất ở những người nghiện rượu kém dinh dưỡng nhưng có thể xảy ra ở bất cứ ai không có khả năng ăn uống sau cơn say rượu cấp tiếp theo bằng viêm dạ dày và nôn.

Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch là những trường hợp cực hiếm mà trong đó kháng thể kháng insulin hay kháng thể với thụ thể insulin xuất hiện tự phát. Trong trường hợp đầu, cơ chế có lẽ liên quan với tăng phân ly khỏi hệ tuần hoàn của insulin bị gắn. Khi tìm thấy kháng thể với thụ thể insulin, phần lớn bệnh nhân không có hạ đường huyết mà có đái tháo đường kháng insulin nghiêm trọng và chứng gai đen. Tuy nhiên, trong diễn biến bệnh ở những bệnh nhân này, các kháng thể kháng thụ thể insulin nhất định xuất hiện với hoạt động chủ vận giống tác dụng của insulin gây hạ đường huyết nghiêm trọng.

Hạ đường huyết giả tạo là hạ đường huyết tự gây ra do tự sử dụng không theo chỉ định insulin hay sulfonylurea.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO U TẾ BÀO B TỤY

Hạ đường huyết lúc đói ở người lớn khoẻ mạnh, mà dinh dưỡng tốt rất hiếm gặp và phần lớn thường do u tuyến của đảo tuy Langerhans. 90% các khối u như vậy là đơn độc và lành tính nhưng cũng có thể xảy ra đa u tuyến cũng như u ác tính với di căn cơ năng. Hiếm gặp tăng sinh sản tế bào B như là nguyên nhân gây hạ đường huyết và không được ghi nhận rõ ở người lớn. Các u tuyến cơ thể có mang tính gia đình và đa u tuyến có thể tìm thấy cùng với các khối u tuyến cận giáp và tuyến yên (tân tạo đa nội tiết typ 1 [multiple endocrine neoplasia typ 1 = MNE - 1]).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Là các triệu chứng và dấu hiệu của hạ đường huyết bán cấp hoặc mạn. Chúng có thể tiến triển thành tổn thương não vĩnh viễn và không phục hồi được. Chậm chẩn đoán thường đưa đến kết quả là chăm sóc tâm thần kéo dài hoặc điều trị động kinh tâm thần vận động trước khi xác định chẩn đoán chính xác. Trong các trường hợp bệnh kéo dài có thể dẫn đến béo phì như là hậu quả của việc ăn quá mức để làm hết triệu chứng.

Tam chứng Whipple là đặc trưng của hạ đường huyết không kể đến nguyên nhân. Nó bao gồm (1) tiền sử có triệu chứng hạ đường huyết, (2) đường huyết lúc đói kèm theo 40 mg/dl hoặc thấp hơn, và (3) phục hồi ngay lập tức khi sử dụng glucose. Các triệu chứng hạ đường huyết do u đảo tuy thường xuất hiện lúc sáng sớm hoặc sau khi bỏ bữa ăn. Đôi khi chúng xảy ra sau luyện tập. Chúng khởi phát điển hình bằng dấu hiệu thiếu glucose của hệ thần kinh trung ương và có thể gồm nhìn mờ hoặc nhìn đôi, đau đầu, cảm giác thờ ơ, nói lắp và yếu ớt. Nhân cách và tinh thần thay đổi nhiều từ lo lắng đến hành vi loạn tâm thần, và tổn hại thần kinh có thể dẫn đến co giật hay hôn mê. Toát mồ hôi hoặc đánh trống ngực có thể không xảy ra.

Không nhận biết hạ đường huyết rất hay có ở bệnh nhân có u đảo tuy. Họ thích nghi với hạ đường huyết mạn bằng cách tăng hiệu quả của chúng trong vận chuyển glucose qua hàng rào máu não. Do đó, các phản ứng hormon điều hoà ngược cũng như các triệu chứng thần kinh như run, toát mồ hôi và đánh trống ngực không rõ rệt trong thời gian hạ đường huyết. Tuy nhiên, sau phẫu thuật loại bỏ u đảo tuy thành công, các triệu chứng và đáp ứng hormon bình thường trong thời gian hạ đường huyết thực nghiệm do insulin cho thấy đã được phục hồi. Có thể cho rằng khi đường huyết về bình thường, hiệu quả thích nghi trong vận chuyển glucose vào não được điều chỉnh và do đó ngưỡng của đáp ứng điều hoà ngược và các triệu chứng thần kinh tự quản được phục hồi về bình thường.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

U tuyến tế bào B không giảm bài tiết khi hạ glucose máu và test chẩn đoán nguy cấp cho thấy có tăng một cách không thích hợp nồng độ insulin huyết thanh ở thời điểm có hạ đường huyết. Nồng độ insulin huyết thanh xác thực bằng 8 μU/ml hoặc cao hơn khi giá trị glucose máu dưới 40 mg/dl là

chỉ tiêu chẩn đoán của insulin không thích hợp. Cần xem xét các nguyên nhân khác gây hạ glucose máu do tăng insulin huyết , bao gồm cả hạ đường huyết giả tạo do dùng insulin hoặc sulfonylurea. Tăng nồng độ proinsulin lưu hành là đặc trưng của u tuyến tế bào B và không xảy ra trong tăng insulin giả tạo.

C. Các test chẩn đoán

1. Nhịn đói kéo dài

Dưới sự theo dõi của bệnh viện cho đến khi hạ glucose máu được ghi nhận có lẽ là phương pháp đáng tin cậy nhất trong xác định chẩn đoán, đặc biệt ở đàn ông. Đối với bệnh nhân u đảo tuy, nồng độ glucose máu thường hạ xuống dưới 40 mg/dl sau khi nhịn đói qua đêm. Ở người đàn ông bình thường, glucose máu không hạ xuống dưới 55 - 60 mg/dl trong thời gian nhịn đói 3 ngày. Ngược lại ở phụ nữ tiền mãn kinh chỉ sau 24 giờ nhịn đói, glucose huyết tương bình thường có thể hạ xuống tới mức 35 mg/dl. Sau 36 giờ nhịn đói, nồng độ glucose máu ở phụ nữ tiền mãn kinh bình thường có thể xuống tới mức mà việc đánh giá lâm sàng các test u đảo tuy trở nên rất khó khăn. Tuy nhiên trong những trường hợp này, những người phụ nữ không có triệu chứng, có lẽ là do ceton huyết phát sinh ra đủ để cung cấp năng lượng cần thiết cho não. Mặt khác, những bệnh nhân bị u đảo tuy có triệu chứng khi glucose huyết tương giảm xuống dưới mức bình thường do sự bài tiết insulin không thích hợp hạn chế sự tạo thành ceton. Hơn nữa, chứng minh nồng độ insulin không bị ức chế (≥ 8 μU/ml) khi có hạ đường huyết và tăng tỷ lệ insulin với glucose (nghĩa là glucose giảm nhanh hơn so với insulin) chỉ ra chẩn đoán u đảo tuy bởi vì người phụ nữ bình thường có tỷ lệ insulin với glucose giảm trong thời gian nhịn đói. Nếu hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân nam sau thời gian 72 giờ nhịn đói và đặc biệt khi sự nhịn đói kéo dài này ngừng lại bởi giai đoạn luyện tập vừa phải thì chẩn đoán u đảo tuy là chưa chắc chắn.

2. Xác định tiền insulin (proinsulin)

Khác với người bình thường, nồng độ insulin của họ dưới 20% tổng số insulin phản ứng miễn dịch, những bệnh nhân u đảo tuy có tăng nồng độ proinsulin lên 30 -90% tổng số insulin phản ứng miễn dịch.

3. Test kích thích bằng các chất tiết của tế bào B tuy như tolbutamid glucagon hay leucin thường không cần thiết trong đa số các trường hợp nếu nồng độ insu-

ıin cơ sở được thấy là không bị ức chế và do đó tăng một cách không thích hợp trong thời gian hạ đường huyết do nhịn đói. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân có nồng độ insulin lưu hành tương đối cố định, như thế là chưa đủ, kích thích có thể giúp ích. Cần nhớ rằng kết quả âm tính giả có thể xảy ra nếu khối u phân hoá kém và không có hạt.

Glucagon tiêm tĩnh mạch (1mg trong một phút) có thể có ích cho những bệnh nhân ở "ranh giới" tăng insulin không thích hợp lúc đói. Insulin huyết thanh tăng quá mức cơ sở là 200μU/ml hoặc cao hơn trong 5 hay 10 phút ám chỉ mạnh mẽ có u đảo tuy, mặc dù các khối u kém phân hoá có thể không đáp ứng. Glucagon có lợi thế hơn tolbutamid trong điều chỉnh hơn là khêu gợi hạ đường huyết trong thời gian thử test kích thích và chẩn đoán cho 60 -70% bệnh nhân bị u đảo tuy.

D. Xác định vị trí các u tế bào B tuy trước phẫu thuật

Một biến đổi đầy hứa hẹn các thuỳ của tuy trong chụp động mạch chọn lọc đồng thời với lấy máu tĩnh mạch gan để định lượng insulin trong khi bơm phân tán calci chọn lọc trong động mạch của những thuỳ tuy này. Người ta tìm thấy calci có tác dụng lợi tiết chỉ với các u đảo tuy và không có tác dụng với tổ chức đảo tuy bình thường. Vì thế, sự tăng nồng độ insulin ở gan chỉ ra vị trí thuỳ của các u đảo tuy. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ chẩn không giúp ích trong định vị u đảo tuy trước phẫu thuật bởi vì chúng không phân biệt được các u nhỏ trong tuy. Hiện tại chụp cộng hưởng từ chuyển động với nhiều hình ảnh trong thời gian tiêm chất cản quang là phương pháp định vị trước phẫu thuật thuật tốt nhất và cần tiến hành siêu âm trong phẫu thuật như là phương pháp để xác định vị trí các u nhỏ nằm trong tuy không sờ thấy được khi làm thủ thuật mở bụng.

Thông tĩnh mạch tuy qua gan qua da với thử nghiệm insulin cũng có ích trong việc định vị các u đảo tuy nhỏ. Nó đặc biệt giúp ích khi nghi ngờ có đa u đảo tuy cũng như ở những bệnh nhân có u tuyến yên hay cận giáp cùng tồn tại. Tuy nhiên kỹ thuật này không được phổ biến do có bất tiện đáng kể và vì vậy người ta chỉ dùng nó trong những trường hợp mà phẫu thuật đầu tiên không thành công trong việc định vị khối u.

Điều trị

A. Biện pháp ngoại khoa

Tiến hành việc cắt bỏ u tế bào B tuy do bác sĩ phẫu thuật có kinh nghiệm

là cách điều trị lựa chọn. Ở những bệnh nhân có một u tuyến lành tính, 90 - 95% được điều trị khỏi thành công ngay ở lần phẫu thuật đầu tiên khi mà siêu âm trong phẫu thuật được thực hiện bởi phẫu thuật viên thành thạo. Uống 300 -400 mg Diazoxid/ngày ức chế giải phóng insulin từ đa số các khối u và có ích trong giai đoạn trước phẫu thuật để phòng ngừa các cơn hạ đường huyết. Hydrochlorothiazid 25 -50 mg một ngày để trung hoà tác dụng gây phù và tăng kali thứ phát do điều trị bằng diazoxid cũng như để tăng cường nâng đường huyết của nó. Tuy nhiên liều hiệu quả của diazoxid có tác dụng dung nạp thấp trong thời gian dài, đặc biệt do nó gây chứng rậm lông ở phụ nữ, không nên xem nó là cách mong muốn thay cho phẫu thuật. Cần theo dõi glucose máu trong toàn bộ quá trình phẫu thuật và dung dịch dextrose 10% cần được truyền với tốc độ 100ml/h hoặc nhanh hơn. Trong những trường hợp xác định chẩn đoán nhưng không xác định được u tuyến sau khi sờ nắn cẩn thận và sử dụng siêu âm trong phẫu thuật, không nên cắt bừa thân và đuôi tuy bởi vì khối u không sờ thấy mà siêu âm bỏ qua hay gắn vào phần đầu dầy của tuy nhất, phần mà được bỏ lại sau khi cắt gần toàn bộ.Phần lớn các nhà phẫu thuật chọn cách đóng vết rạch và đặt thông tĩnh mạch cửa qua gan qua da, lấy máu tĩnh mạch tuy để xác định vị trí trước khi lặp lại phẫu thuật. Hiện nay ít khi cần đến cắt bỏ tuy toàn bộ với quan điểm hiệu quả điều trị nội khoa bằng diazoxid lâu dài ở đa số bệnh nhân bị u đảo tuy.

B. Ăn kiêng và điều trị nội khoa

Ở những bệnh nhân bị carcinom tế bào đảo tuy chức năng không phẫu thuật được và ở khoảng 5-10% trường hợp MEN-1 khi mà cắt bỏ gần toàn bộ tuy không chữa khỏi bệnh , việc dựa vào nuôi dưỡng thường xuyên là cần thiết. Do đa số khối u không đáp ứng với glucose, nuôi dưỡng bằng carbonhydrat 2-3 giờ một lần thường có hiệu quả trong phòng ngừa hạ đường huyết, mặc dù béo phì có thể trở thành một vấn đề. Glucagon cần có sẵn để sử dụng lúc khẩn cấp khi được chỉ định trong quá trình điều trị đái tháo đường, nhưng tác dụng có lợi của nó có thể mất đi do kích thích đồng thời sự tiết insulin từ khối u. Diazoxid, uống 300 -600 mg/ngày, có lợi cùng với điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid để kiểm soát sự giữ natri. Khi bệnh nhân không có khả năng dung nạp với diazoxid do rối loạn ở dạ dày ruột, chứng rậm lông hay phù, chất chẹn kênh calci verapamil có thể có lợi trong khía cạnh ức chế của nó lên sự giải phóng insulin từ tế bào u đảo tuy. Octreotid, một chất tương tự octapeptid tổng hợp tác dụng kéo dài của somatostatin,

được sử dụng để ức chế sự giải phóng hormon từ nhiều khối u nội tiết, bao gồm cả u đảo tuỵ không phẫu thuật được. Khi hạ đường huyết dai dẳng sau cố gắng ngoại khoa cắt bỏ u đảo tuỵ và nếu diazoxid hay verapamil có dung nạp kém hay không hiệu quả, thử dùng 50 µg acetat octreotid tiêm dưới da 2 lần một ngày kết hợp với các bữa ăn nhỏ nhiều lần có thể kiểm soát các cơn hạ đường huyết. Streptozocin có ích trong việc làm giảm bài tiết insulin ở carcinom tế bào đảo tuỵ và liều hiệu quả đạt được mà không gây độc thận quá mức trong thử nghiệm sớm đặc trưng.

Tiên lượng

Khi u tiết insulin được chẩn đoán sớm và điều trị ngoại khoa, có thể phục hồi hoàn toàn mặc dù tổn thương não sau quá trình hạ đường huyết nghiêm trọng kéo dài là không thể đảo ngược. Tỉ lệ sống sót tăng rõ rệt ở những bệnh nhân bị carcinom tế bào đảo tuỵ được điều trị bằng streptozocin, với việc giảm khối lượng khối u cũng như giảm chứng tăng insulin.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO CÁC U NGOÀI TỤY

Những nguyên nhân gây hạ đường huyết hiếm gặp này bao gồm các u trung mô như sarcom sau màng bụng, carcinom tế bào gan, carcinom tuyến vỏ thượng thận và các u dạng biểu mô hỗn hợp. Các u thường lớn và dễ sờ nắn hay nhìn thấy khi chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

Chẩn đoán cận lâm sàng dựa trên hạ đường huyết lúc đói kết hợp với nồng độ insulin huyết thanh. Nồng độ này nói chung dưới 8 µU/ml. Cơ chế tác dụng hạ đường huyết của những khối u này vẫn chưa rõ. Mặc dù chúng không giải phóng ra insulin phản ứng miễn dịch, người ta giả định rằng có thể chúng sản xuất ra các chất giống insulin tương tự như somatomedin hay yếu tố tăng trưởng là những chất có thể gắn với thụ thể insulin. Một dạng IGF - II trọng lượng phân tử cao được ám chỉ là nguyên nhân hạ đường huyết ở những bệnh nhân có các u hỗn hợp.

Tiên lượng của những khối u này nói chung là kém và cần tiến hành cắt bỏ chúng khi thuận tiện. Điều trị hạ đường huyết bằng chế độ ăn là điểm chính trong điều trị nội khoa bởi vì diazoxid thường không hiệu quả.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT SAU BỮA ĂN (Hạ đường huyết phản ứng)

Hạ đường huyết do dinh dưỡng sau cắt dạ dày

Hạ đường huyết phản ứng sau cắt dạ dày là hậu quả của chứng tăng insulin do làm trống dạ dày nhanh sau khối thức ăn ăn vào. Các triệu chứng là do tăng hoạt động của adrenalin để đáp ứng với hạ đường huyết. Điều trị bao gồm cho ăn thường xuyên hơn bằng những lượng nhỏ carbonhydrat chậm tiêu hoá hơn và chất béo protein hấp thụ chậm hơn.

Hạ đường huyết chức năng do dinh dưỡng

Hội chứng này được phân loại là chức năng khi có hạ đường huyết dạng phản ứng do dinh dưỡng sớm mà không giải thích là do sau phẫu thuật. Nó thường liên quan với mệt mỏi, lo lắng, dễ kích động, yếu ớt, kém tập trung, giảm tình dục, đau đầu, đói sau bữa ăn và run kéo dài. Tuy nhiên đa số bệnh nhân với những triệu chứng này không có hạ đường huyết (Xem Hội chứng mệt mỏi mạn tính ở chương 1).

Việc sử dụng bừa bãi và hiểu không đúng mức về test dung nạp glucose dẫn đến xu hướng đáng tiếc là lạm dụng chẩn đoán hạ đường huyết chức năng. Khoảng một phần ba hay nhiều hơn số đối tượng bình thường có đường huyết hạ xuống mức thấp nhất là 40 -50 mg/dl và có triệu chứng hay không có triệu chứng trong thời gian 4 giờ làm test dung nạp glucose. Vì vậy, để tăng độ tin cậy của chẩn đoán, hạ đường huyết cần được ghi nhận trong thời gian có triệu chứng cơn tự phát trong khi hoạt động thường nhật, với cải thiện triệu chứng sau khi được nuôi dưỡng. Test dung nạp glucose nhạy cảm quá mức và thức ăn hỗn hợp không nhạy cảm tương đối trong việc phát hiện hạ đường huyết phản ứng sau bữa ăn. Gần đây người ta nhận thấy bữa sáng giàu cacbonhydrat có ích trong việc phân biệt những người bị hạ đường huyết phản ứng với nhóm chứng bình thường. Test này có kết quả là hạ đường huyết phản ứng ở 47% trong 38 đối tượng khác, khác với chỉ có 2,2% trong 43 người đối chứng. Test này được thấy là nhạy hơn nhiều so với thức ăn hỗn hợp chuẩn. Thức ăn này cũng được sử dụng cho hai nhóm trên.

Ở những bệnh nhân được ghi nhận là hạ đường huyết trên cơ sở cơ năng, việc giảm phần carbonhydrat trong chế độ ăn trong khi tăng tần số và giảm khối lượng của bữa ăn là không có hại và đôi khi còn có lợi. Thuốc bổ và an thần nhẹ cần là phần chính của điều trị còn chế độ ăn chỉ là để phụ thêm.

Hạ đường huyết muộn

(Hạ đường huyết kín đáo)

Trường hợp này đặc trưng bởi chậm trong giải phóng insulin sớm từ tế bào B tuy gây ra tăng đường huyết quá mức lúc đầu trong thời gian làm test dung nạp glucose. Để đáp ứng với sự tăng đường huyết này, giải phóng insulin quá mức gây ra hạ đường huyết muộn lúc 4 - 5 giờ sau khi tiếp nhận glucose. Những bệnh nhân này thường rất khác so với những người bị hạ đường huyết sớm. Họ thường bị béo phì và có tiền sử gia đình bị đái tháo đường.

Ở những bệnh nhân béo phì, điều trị theo hướng giảm cân để đạt tới trọng lượng lý tưởng. Giống như tất cả các bệnh nhân bị hạ đường huyết sau bữa ăn không kể đến nguyên nhân, những bệnh nhân này thường đáp ứng với nhiều bữa ăn nhỏ, cách đều, chứa nhiều protein. Họ cần được xem như bệnh nhân đái tháo đường tiềm tàng và nên đi khám sức khoẻ định kì.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT LIÊN QUAN VỚI RƯỢU

Hạ đường huyết lúc đói sau uống rượu

Trong thời gian ở trạng thái sau khi hấp thu, glucose huyết tương bình thường được duy trì bởi sự sản xuất glucose ở gan nhận được từ cả quá trình phân huỷ glycogen và quá trình tạo mới glucose. Khi bị đói kéo dài, dự trữ glycogen biến mất trong vòng 18 -24 giờ và sản xuất glucose ở gan phụ thuộc hoàn toàn vào sự tạo mới glucose. Trong những trường hợp này nồng độ cồn thấp ở mức 45 mg/dl có thể gây hạ đường huyết cực nhiều bằng cách phong toả quá trình tạo mới glucose. Bệnh thần kinh do thiếu glucose ở bệnh nhân mà hơi thở có mùi rượu có thể bị nhầm là say rượu. Việc phòng ngừa bao gồm ăn thức ăn thích hợp trong thời gian uống rượu. Điều trị bao gồm sử dụng glucose để bổ sung dự trữ glycogen cho đến khi quá trình tạo mới glucose được phục hồi.

Hạ đường huyết phản ứng sau uống rượu

Khi các đồ uống nhẹ chứa đường được sử dụng như là hỗn hợp để pha loãng rượu (gin và tonic, rum và cola), chúng có vẻ gây tiết insulin nhiều hơn so với đồ uống nhẹ uống một mình và xu hướng hạ đường huyết muộn

dao động quá mức xảy ra sau 3 - 4 giờ. Phòng ngừa bao gồm việc tránh sử dụng hỗn hợp chứa đường khi uống rượu và đảm bảo ăn thức ăn bổ sung để cung cấp sự hấp thu glucose kéo dài.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT GIẢ TẠO

Hạ đường huyết giả tạo có thể khó ghi nhận. Nghi ngờ hạ đường huyết do tự gây ra được củng cố khi bệnh nhân liên quan với sức khoẻ nghề nghiệp hoặc có insulin hay thuốc sulfonylurea ở gần do người nhà bị đái tháo đường sử dụng. Tam chứng hạ đường huyết, insulin phản ứng miễn dịch cao và ức chế phản ứng miễn dịch của peptid C huyết tương là đặc trưng của bệnh do sử dụng insulin ngoại sinh. Xác định kháng thể của insulin lưu hành củng cố chẩn đoán này trong những trường hợp nghi ngờ. Khi nghi ngờ sulfonylurea là nguyên nhân gây hạ đường huyết giả tạo, có thể cần đến test hoá học với huyết tương để phát hiện sự có mặt của những thuốc này để phân biệt với những kết quả cận lâm sàng với những trường hợp u đảo tuy.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO BỆNH LÝ MIỄN DỊCH

Nguyên nhân gây hạ đường huyết hiếm gặp này được ghi nhận trong những báo cáo riêng biệt, có thể xảy ra trong hai rối loạn khác nhau: một liên quan với kháng thể kháng insulin lưu hành và rối loạn còn lại liên quan với kháng thể thụ thể của insulin mà trong đó kháng thể có khả năng chủ vận. Rối loạn sau này cực kỳ hiếm gặp, được ghi nhận không quá 5 trường hợp. Tuy nhiên sự phát sinh kháng thể kháng insulin được ghi nhận ở hơn 200 bệnh nhân, đa số họ được điều trị nhiễm độc do tuyến giáp bằng methimazol. Ở các nước phương Tây đã ghi nhận 23 trường hợp và bao gồm cả bệnh nhân có hội chứng giống lupus hoặc có các paraprotein huyết. Hạ đường huyết xảy ra 3 -4 giờ sau bữa ăn tiếp theo sau pha tăng đường huyết sau bữa ăn ban đầu do các kháng thể ngăn cản sự di chuyển của insulin từ huyết tương tới tổ chức đích của nó. Muộn hơn sau khi phần lớn thức ăn được hấp thu, nồng độ insulin cao một cách không thích hợp phân ly khỏi phần kháng thể gắn vào nó, gây ra hạ đường huyết.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO PENTAMIDIN

Cùng với sự tăng thịnh hành nhiễm trùng phổi do Pneumocystis carinii ở các bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, pentamidin dùng đường tĩnh mạch hoặc ở dạng khí dung được sử dụng ngày càng nhiều và gây ra ở 10 -20% bệnh nhân hạ đường huyết triệu chứng. Điều này rõ ràng là do phân huỷ tế bào B tuỵ và gây ra tăng insulin huyết cấp và hạ đường huyết, tiếp theo sau là giảm insulin và tăng đường huyết và sự tăng này đôi khi dai dẳng. Cần dùng glucose đường tĩnh mạch trong thời gian sử dụng pentamidin và trong giai đoạn tiếp ngay sau đó để phòng ngừa và làm mất các triệu chứng hạ đường huyết. Tiếp theo liệu trình điều trị đầy đủ bằng pentamidin, cần theo dõi glucose máu lúc đói hay glycohemoglobin sau đó để đánh giá phạm vi phục hồi tế bào B tuỵ hoặc di chứng tổn thương.

Các bất thường về lipid 11

BS. Robert B.Baron
BS. Lê Bích Thủy

Các bất thường về lipid là quan trọng đối với bác sĩ lâm sàng chính là vì mối liên hệ của chúng với bệnh xơ vữa mạch máu, nhất là bệnh tim do mạch vành. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy giảm mức cholesterol cao trong máu làm giảm tỉ lệ bệnh tim do mạch vành và điều này đã tạo ra động lực cho các chiến dịch toàn quốc làm giảm nồng độ cholesterol huyết thanh. Đối với các bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết (phòng ngừa cấp 2), giảm cholesterol có các lợi ích rõ ràng bao gồm cả việc làm giảm tỷ lệ tử vong toàn phần ở cả nam và nữ và ở cả trên bệnh nhân tuổi trung niên lẫn bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên trong số bệnh nhân không bị bệnh tim mạch (phòng ngừa cấp 1), dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sẽ ít có tính kết luận. Một thử nghiệm như vậy từ Scotland đã chỉ cho thấy tác dụng có lợi đối với tỷ lệ chết do bệnh tim và tỷ lệ chết do tất cả các nguyên nhân ở nam giới tuổi trung niên. Các tác dụng của việc hạ thấp cholesterol lên tỷ lệ chết toàn bộ ở nữ giới, nam giới trẻ tuổi và ở người già vẫn chưa được nghiên cứu một cách có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, các công thức điều trị đã được thiết kế để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng lựa chọn bệnh nhân để điều trị hạ thấp cholesterol dựa trên các nồng độ lipid và nguy cơ chung phát triển bệnh tim mạch của họ

LIPID VÀ LIPOPROTEIN

Hai loại lipid chính trong máu là cholesterol và triglycerid. Chúng được mang trong các phân tử lipoprotein và các túi hình cầu cũng chứa cả các protein được biết đến như là các apoprotein. Cholesterol là thành phần cơ bản của tất cả màng tế bào động vật và hình thành nên trụ cột của các hormon steroid và các acid mật; triglycerid quan trọng đối với sự chuyển đổi năng lượng từ thức ăn vào trong các tế bào. Tại sao lipid lại bị lắng đọng trong các thành mạch của các động mạch cỡ lớn và cỡ trung bình - một sự kiện với các hậu quả tiềm tàng đe doạ tính mạng - thì vẫn còn chưa rõ.

Các lipoprotein được phân loại dựa theo tỷ trọng của chúng. Tỷ trọng được xác định bởi số lượng các triglycerid (làm cho tỷ lệ của chúng thấp hơn) và các apoprotein (có tác dụng gây lắng đọng). Các hạt tỷ trọng thấp nhất được biết đến như là các vi thể nhũ trấp (chylomicron),bình thường được tìm thấy trong máu chỉ sau khi ăn thức ăn có chứa mỡ. Các vi thể nhũ trấp nổi lên như một lớp kem khi huyết thanh ở trong trạng thái không đói. Các lipoprotein khác lơ lửng trong huyết thanh và phải được tách bằng phương pháp li tâm. Dòng các hạt tỉ trọng cao nhất chứa chủ yếu các apoprotein và cholesterol được gọi là các lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein - HDL). Các lipoprotein tỷ trọng thấp (low - density lipoprotein - LDL) có tỷ trọng thấp hơn chút ít. Nhiều nhất là các lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (very - low - density lipoprotein - VLDL), chứa chủ yếu là các triglycerid. Trong huyết thanh đói, hầu hết cholesterol được mang trong các hạt LDL và do đó được xem như là cholesterol LDL; hầu hết triglycerid được thấy trong các hạt VLDL. Các apoprotein đặc hiệu được đi kèm với mỗi nhóm lipoprotein

Các chylomicron được hình thành ở ruột, di chuyển qua tĩnh mạch cửa vào trong gan và qua ống ngực vào trong tuần hoàn. Bình thường chúng được chuyển hoá hoàn toàn, chuyển đổi năng lượng từ thức ăn vào trong các tế bào cơ và tế bào mỡ. Gan sản xuất ra các hạt VLDL từ các kho mỡ và carbohydrat của nó. Các hạt VLDL chuyển triglycerid đến các tế bào; sau khi mất đi vừa đủ, rốt cuộc chúng trở thành các hạt LDL cung cấp cholesterol theo các nhu cầu của tế bào. Gan nhặt các hạt LDL thừa và cholesterol mà chúng có khi đó được bài tiết vào trong mật. Các hạt HDL được hình thành trong gan, ruột và dường như làm thuận lợi cho sự chuyển đổi các apoprotein trong số các lipoprotein. Chúng cũng góp phần đảo nghịch sự chuyển cholesterol, hoặc bằng cách chuyển đổi cholesterol sang các lipoprotein khác hoặc trực tiếp chuyển đến gan.

CÁC LIPOPROTEIN VÀ BỆNH SINH CỦA BỆNH XƠ VỮA

Các mảng xơ vữa được tìm thấy trong các thành động mạch của bệnh nhân bị xơ vữa động mạch có chứa các lượng lớn cholesterol, cung cấp một đầu mối rằng cholesterol huyết thanh có thể là một yếu tố quan trọng trong sự phát triển của các mảng xơ vữa. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rõ ràng rằng nồng độ cholesterol LDL càng cao thì nguy cơ bệnh tim do xơ

vữa càng lớn và ngược lại, nồng độ cholesterol HDL càng cao, nguy cơ bệnh tim do mạch vành càng thấp. Điều này là có thực ở cả nam và nữ, ở các dân tộc và chủng tộc khác và ở tất cả các lứa tuổi trưởng thành. Bởi hầu hết các cholesterol huyết thanh là cholesterol LDL, nên nồng độ cholesterol toàn phần cao cũng đi kèm với một nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành tăng cao. Những nam giới tuổi trung niên có nồng độ cholesterol cao gấp 5 lần so với mức bình thường của độ tuổi (khoảng trên 230 mg/dl) thì nguy cơ chết do mạch vành trước tuổi 65 là khoảng 11%; còn những nam giới có nồng độ cholesterol thấp hơn 5 lần so với mức bình thường (khoảng dưới 170 mg/dl) thì nguy cơ chỉ còn 3%. Chết vì bệnh tim do mạch vành trước tuổi 65 ít gặp hơn ở phụ nữ, với các nguy cơ tương đương thì khoảng 1/3 nguy cơ của nam giới . Theo như con số xấp xỉ tổng quát ở nam giới thì cứ tăng cholesterol 10 mg/dl (hay cholesterol LDL) thì nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành tăng khoảng 10%; HDL cứ tăng khoảng 5 mg/dl thì nguy cơ sẽ giảm khoảng 10%. Ảnh hưởng của cholesterol HDL ở phụ nữ lớn hơn, trái lại các tác dụng của cholesterol toàn phần và LDL lại nhỏ hơn. Tất cả các mối quan hệ này có khuynh hướng giảm theo tuổi.

Cơ chế chính xác mà nhờ đó các hạt LDL gây hình thành các mảng xơ vữa hay các cách mà nhờ đó bảo vệ chống lại sự hình thành của chúng . vẫn còn chưa biết rõ. Mô hình đơn giản của LDL mang choleterol vào trong các thành của động mạch, với HDL dọn dẹp nó, hay được sử dụng như là một ký ức hơn là sự hiện diện của cái được biết. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các hạt LDL bị oxy hoá (một tiến trình xảy ra tự nhiên) có thể là tác nhân đặc biệt gây bệnh xơ vữa. Các receptor trên bề mặt của các đại thực bào trong các mảng xơ vữa kết gắn và tích luỹ LDL đã bị oxy hoá. Sự hình thành các kháng thể LDL đã bị oxy hoá cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành các mảng xơ vữa. Do đó, vai trò của các chất chống oxy hoá, chẳng hạn như vitamin C, E và betacaroten trong ngừa và điều trị bệnh xơ vữa ngày càng được chú ý. Bản thân kích thước các phân tử LDL cũng có thể ảnh hưởng đến sự tạo thành vữa mạch của nó. Ở cùng nồng độ LDL những người có số lượng lớn các hạt nhỏ dường như có nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành cao hơn.

Mối liên hệ của cholesterol VLDL với sự tạo vữa mạch là ít chắc chắn hơn. Có lẽ số lượng hoặc kích thước hoặc phân typ các hạt VLDL trong huyết thanh là quan trọng chứ không phải là số lượng toàn phần trong huyết thanh. Hơn nữa, nồng độ HDL và VLDL có mối tương quan đảo nghịch.

Bệnh nhân có nồng độ VLDL cao dường như có nồng độ HDL thấp và do đó có một nguy cơ tăng đối với bệnh tim do mạch vành chỉ vì mỗi lý do này.

Một vài rối loạn về gen sẽ đem đến sự hiểu biết thấu đáo trong sinh bệnh học các bệnh có liên quan đến lipid. Rối loạn quan trọng nhất nhưng may mắn ít gặp ở cá thể có đồng hợp tử (khoảng 1/1.000.000) là một tình trạng mà trong đó các receptor bề mặt tế bào dành cho phân tử LDL không có hoặc bị thiếu hụt. Rối loạn này cũng được biết đến như là chứng tăng cholesterol huyết có tính gia đình. Rối loạn này sẽ làm giảm khả năng chuyển hoá các hạt LDL dẫn đến nồng độ LDL cao và xơ vữa sớm. Người bệnh có hai gen bất thường (đồng hợp tử) có nồng độ LDL rất cao, có thể gấp 8 lần bình thường và có thể có biểu hiện xơ vữa mạch ngay khi còn nhỏ. Các cá thể đồng hợp tử này có thể phải đòi hỏi phải cấy ghép gan để chỉnh lại các bất thường nặng về lipid. Người bệnh chỉ có một gen khiếm khuyết (dị hợp tử) có nồng độ LDL gấp đôi so với bình thường; người có rối loạn này thường có biểu hiện bệnh tim do mạch vành ở độ tuổi 30 hoặc 40.

Tình trạng ít gặp khác được đặc trưng bởi một bất thường về enzym, đó là lipoprotein lipase, một enzym có tác dụng làm cho các mô ngoại biên (các tế bào cơ và mỡ chẳng hạn) có thể nhặt triglycerid từ các vi thể nhũ trấp và các hạt VLDL.Người bệnh có rối loạn này (là một trong các nguyên nhân gây tăng cholesterol máu gia đình) có nồng độ triglycerid tăng đáng kể và thường biểu hiện bằng các đợt viêm tuy và có gan lách to từ khi còn nhỏ.

Một vài bất thường về gen khác trong chuyển hoá lipid thường được gọi tên theo sự bất thường xuất hiện khi điện di huyết thanh (ví dụ rối loạn betalipoprotein huyết) hoặc từ các kết hợp đặc biệt của các bất thường lipid mà xuất hiện trong các gia đình (ví dụ tăng lipid máu phối hợp với yếu tố gia đình). Các thể bệnh này rất quan trọng đối với bác sĩ lâm sàng bởi vì chúng nhấn mạnh tính cần thiết phải sàng lọc các thành viên trong gia đình người bệnh có các rối loạn lipid nặng. Một số bệnh nhân này có các bất thường trong quá trình sản xuất các apoprotein khác nhau, chẳng hạn như tăng cao nồng độ apoprotein B và các lipoprotein liên kết của nó, LDL và VLDL, hoặc giảm sự sản xuất apoprotein A II và hạt liên kết HDL của nó.

CÁC PHÂN ĐOẠN LIPID VÀ NGUY CƠ MẮC BỆNH MẠCH VÀNH

Trong huyết thanh lúc đói, cholesterol chủ yếu được vận chuyển trên 3 lipoprotein khác nhau là các phân tử VLDL, LDL và HDL. Cholesterol toàn phần bằng tổng số của 3 thành phần trên.

Cholesterol toàn phần = Cholesterol HDL + Cholesterol VLDL + Cholesterol LDL.

Hầu hết các xét nghiệm cận lâm sàng là để xác định cholesterol toàn phần, triglycerid toàn phần, và số lượng cholesterol tìm thấy ở phân đoạn HDL dễ bị kết tủa trong huyết thanh. Phần lớn triglycerid được tìm thấy trong các hạt VLDL. Các hạt VLDL có chứa triglycerid có trọng lượng gấp khoảng 5 lần cholesterol. Do đó, số lượng các cholesterol tìm thấy trong phân đoạn VLDL có thể ước tính được bằng cách chia triglycerid cho 5 .

$$\textbf{Cholesterol VLDL} = \frac{\textbf{Triglycerid}}{\textbf{5}}$$

Đo nồng độ triglycerid được sử dụng như là một đại diện cho số lượng của VLDL, do đó công thức này chỉ có giá trị ở các mẫu đói. Hơn nữa, nó chỉ có hiệu lực khi nồng độ triglycerid nhỏ hơn 400-500mg/dl.Ở các nồng độ triglycerid cao hơn (như trong trường hợp khi huyết thanh xuất hiện tăng lipid huyết), có thể xác định nồng độ cholesterol LDL và VLDL sau khi làm siêu li tâm.

Cholesterol toàn phần ổn định ở mức vừa phải trên mọi thời gian; tuy nhiên số lượng HDL và nhất là triglycerid lại có thể biến thiên đáng kể bởi sai số phân tích trong phòng thí nghiệm và cũng bởi sự biến thiên sinh học của nồng độ lipid trên một người bệnh. Do đó nên luôn luôn xác định LDL bằng giá trị trung bình của ít nhất hai thông số xác định; nếu hai thông số được ước tính này chênh nhau hơn 10%, thì nên phải có một ước lượng lipid thứ ba.

$$\textbf{Cholesterol LDL} = \textbf{Cholesterol toàn phần} - \textbf{cholesterol HDL} - \frac{\textbf{triglycerid}}{\textbf{5}}$$

Khi sử dụng các đơn vị SI (mà đo lường lipid bằng các phân tử hơn là bằng trọng lượng) công thức sẽ trở thành:

$$\textbf{Cholesterol LDL} = \textbf{cholesterol toàn phần (mmol/l)} - \textbf{cholesterol HDL (mmol/l)} - \frac{\textbf{triglycerid (mmol/l)}}{\textbf{2,2}}$$

Hiểu về các mối liên hệ của các phân đoạn lipid khác nhau sẽ làm cho sự hiểu biết về các nguy cơ mạch vành có liên quan đến lipid trên một người bệnh được tinh tế và chính xác về mặt lâm sàng hơn là chỉ đơn thuần biết về nồng độ cholesterol toàn phần. Hai người có cùng lượng cholesterol toàn

phần là 275 mg/dl có thể có các số lượng các lipid rất khác nhau. Một người có thể có cholesterol HDL là 110 mg/dl, triglycerid là 150 mg/dl, cholesterol LDL theo ước tính là 135 mg/dl; còn người kia lại có cholesterol HDL là 25 mg/dl, triglycerid là 200 mg/dl và cholesterol LDL là 210 mg/dl. Với tất cả các yếu tố nguy cơ khác đều bằng nhau thì bệnh nhân thứ hai sẽ có nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành cao hơn gấp 10 lần bệnh nhân đầu. Bởi vì nồng độ cholesterol HDL cao hay gặp ở phụ nữ nên nhiều phụ nữ có nồng độ cholesterol toàn phần cao vẫn có các thành phần lipid đầy khả quan. Do đó, sự đánh giá các phân đoạn lipid là cần thiết trước điều trị tăng cholesterol máu ở mỗi cá thể khác nhau và nó là một việc làm ban đầu.

Một số tác giả sử dụng tỷ lệ cholesterol toàn phần /cholesterol HDL như là một chỉ thị của nguy cơ mắc bệnh mạch vành có liên quan đến lipid: tỷ lệ này càng thấp thì càng tốt (sử dụng ví dụ ở đoạn trên, bệnh nhân thứ nhất có tỷ lệ là 275/210 = 2,5, trong khi đó bệnh nhân thứ hai có tỷ lệ ít khả quan hơn rất nhiều là 275/25 =11). Trong khi phương pháp định lượng tổng tiện lợi về mặt trực giác thì đánh giá bằng tỷ lệ lại có thể che đậy đi thông tin quan trọng tiềm tàng nào đó (cholesterol toàn phần là 300 mg/dl và HDL là 60 mg/dl cho tỷ lệ bằng với tỷ lệ cholesterol toàn phần là 150 mg/dl và HDL là 30 mg/dl). Hơn nữa các sai sót trong định lượng cholesterol HDL hay gặp trong bất kỳ phòng thí nghiệm nào và do đó tỷ lệ cholesterol toàn phần/ cholesterol HDL lại làm khuếch đại tầm quan trọng của chúng.

Không có giới hạn “bình thường” cho lipid huyết thanh. Các giá trị của cholesterol ở người châu Âu cao hơn người châu Á khoảng 20% và gần 5% trong số người trưởng thành ở châu Âu có cholesterol vượt quá 300 mg/dl. Khoảng 10% người trưởng thành có nồng độ cholesterol HDL cao hơn 200 mg/dl. Nhìn chung nồng độ cholesterol toàn phần và LDL tăng theo tuổi.

Giảm nồng độ cholesterol gặp trên bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Do đó việc định lượng nồng độ lipid ở một người bệnh hay bệnh nhân đã nhập viện là rất ít khi thoả đáng ngoại trừ nồng độ triglycerid huyết thanh đáng kể trên bệnh nhân bị viêm tuy. Nồng độ cholesterol (thậm trí ngay cả khi được diễn đạt như một con số phần trăm khớp với tuổi chẳng hạn như 20%) không giữ được hằng định theo thời gian nhất là từ tuổi thơ qua lứa tuổi vị thành niên và đến tuổi trưởng thành. Do đó, trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi có nồng độ cholesterol tương đối cao có thể có nồng độ thấp hơn ở giai đoạn sau của cuộc đời, ngược lại người có nồng độ cholesterol thấp có thể trong giai đoạn sau của cuộc đời lại có nồng độ cao hơn.

TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ CỦA VIỆC LÀM GIẢM CHOLESTEROL

Hầu hết các nghiên cứu về tác dụng của việc làm giảm cholesterol đã phân biệt giữa phòng ngừa cấp 1 (điều trị cholesterol máu cao ở những người không mắc bệnh tim do mạch vành) với tác dụng phòng ngừa cấp 2 (điều trị bệnh nhân có biểu hiện bệnh tim do mạch vành). Sự khác biệt là ở chỗ các thử nghiệm phòng ngừa cấp 1 ở các đối tượng khoẻ mạnh có tỷ lệ bệnh mạch vành tương đối thấp nhưng lại có các nguyên nhân mắc bệnh và tử vong khác là phổ biến. Các thử nghiệm phòng ngừa cấp 2, với bệnh nhân có tỷ lệ mắc bệnh mạch vành theo sau khá cao nhưng các nguyên nhân mắc bệnh khác lại tương đối không đáng kể.

Một vài thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng việc làm giảm nồng độ cholesterol ở nam trung niên khoẻ mạnh không mắc bệnh tim do mạch vành (phòng ngừa cấp 1) sẽ làm giảm nguy cơ của họ và sự giảm nguy cơ là cân xứng với sự giảm cholesterol LDL và sự tăng cholesterol HDL. Số lượng bệnh nhân trong các nhóm điều trị có ý nghĩa thống kê và các mức độ giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim, giảm các trường hợp đau thắt ngực mới, giảm nhu cầu phải tiến hành phương pháp thông động mạch vành là có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng. Một nghiên cứu ở miền Tây của Scotland đã cho thấy rằng nam trung niên được điều trị bằng pravastatin có tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim giảm 31% so với nhóm dùng thuốc vờ. Tuy nhiên, với hầu hết các can thiệp phòng ngừa cấp 1, số lượng các bệnh nhân khoẻ mạnh cần được điều trị để phòng ngừa một sự kiện đơn lẻ phải lớn; chẳng hạn đối với việc hạ thấp cholesterol thì cần phải điều trị hơn 600 bệnh nhân trong vài năm để ngăn ngừa tử vong chỉ do mạch vành hoặc 5 - 6 biến cố mạch vành khác không đe doạ tính mạng.

Các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 chỉ ra ảnh hưởng ít hằng định của việc làm giảm cholesterol lên tỷ lệ tử vong toàn bộ. Mặc dù nghiên cứu ở miền Tây Scotland cho thấy tỷ lệ chết toàn bộ giảm 22% và dường như có ý nghĩa thống kê ($p = 0,051$), song các kết quả tổng hợp của các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 trước đó lại chỉ ra một sự tăng nhỏ trong tỷ lệ chết toàn bộ (không có ý nghĩa thống kê).

Trên các bệnh nhân đã có sẵn bệnh tim do mạch vành, các lợi ích thực của việc hạ thấp cholesterol là rõ ràng hơn, với sự giảm mức độ tiến triển xơ vữa mạch vành, các biến cố mạch vành sau đó ít hơn, tỷ lệ chết do mạch vành thấp hơn và giảm tỷ lệ chết do tất cả các nguyên nhân khác. Một thử nghiệm lâm sàng từ Scandinavia sử dụng simvastatin đã cho thấy tỷ lệ tử

vong toàn bộ giảm 30% (và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch vành giảm 42%) ở nhóm điều trị gồm nam và nữ có bệnh tim do mạch vành đã được phát hiện. Các ngoại trừ quan trọng trong số các điều trị có sẵn hiện hành là các dẫn xuất của các acid fibric (clofibrat và gemfibrozil), đã không được chỉ ra là có các ích lợi trong phòng ngừa cấp 2 của bệnh tim do mạch vành . Các nghiên cứu cũng đã cho thấy việc làm giảm tích cực cholesterol đem lại sự thoái lui các mảng xơ vữa ở một số bệnh nhân, làm giảm sự tiến triển của các mảng xơ vữa ở các mảng ghép tĩnh mạch hiển và có thể làm chậm hoặc đảo ngược quá trình xơ vữa động mạch cảnh. Một hậu phân tích gần đây chỉ ra rằng tác dụng làm chậm hoặc đảo ngược này sẽ làm giảm đáng kể các trường hợp đột quỵ.

Sự chênh lệch rõ ràng trong kết quả giữa các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 và cấp 2 sẽ làm nổi bật một vài điểm quan trọng. (1) Các lợi ích và tác dụng đối nghịch của việc hạ thấp cholesterol dường như đặc hiệu với mỗi loại thuốc; bác sĩ lâm sàng không thể cho rằng các tác dụng sẽ khái quát hoá các nhóm thuốc khác. (2) Các lợi ích thực thu được từ việc hạ thấp cholesterol tuỳ thuộc vào bệnh lý nền của bệnh tim do mạch vành và của bệnh khác. Trên những bệnh nhân với biểu hiện xơ vữa mạch, tỷ lệ mắc và tỷ lệ chết đi kèm với tim do mạch vành là có thể hữu hiệu hơn ngay cả khi chúng không có tác dụng - hoặc thậm trí còn có tác dụng có hại nhẹ - trên các bệnh khác. (3) Chúng ta không biết hết các tác dụng của việc hạ thấp cholesterol ở phụ nữ và trên nam giới nhiều tuổi hơn cũng như trên nam giới trẻ tuổi.

CÁC BỆNH LÝ THỨ PHÁT ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHUYỂN HOÁ LIPID

Một vài yếu tố bao gồm cả thuốc có thể ảnh hưởng đến các lipid huyết thanh (bảng 11-1). Các yếu tố này quan trọng vì hai lý do: (1) nồng độ lipid bất thường (hoặc các biến đổi về nồng độ) có thể là dấu hiệu hiện diện của một số bệnh lý ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid, và (2) sự hiệu chỉnh bệnh lý nền có thể tránh được sự cần thiết phải điều trị một số rối loạn lipid rõ ràng. Đái tháo đường và sử dụng rượu là hai tình trạng đặc biệt hay đi kèm với nồng độ triglycerid cao mà nồng độ này sẽ giảm khi có các cải thiện trong việc kiểm soát đường huyết hoặc giảm mức độ sử dụng rượu. Do đó, các nguyên nhân thứ phát của tăng lipid máu phải được xem xét trên từng người bệnh có rối loạn lipid trước khi bắt đầu điều trị hạ thấp lipid. Trong hầu hết các trường hợp, không cần thiết phải xét nghiệm đặc hiệu: bệnh sử và khám thực thể là đủ. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc tiến hành sàng lọc nhược năng tuyến giáp trên các bệnh nhân có tăng lipid máu lại có hiệu quả kinh tế.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Hầu hết các bệnh nhân với nồng độ cholesterol cao sẽ không có các triệu chứng hoặc các dấu hiệu đặc hiệu. Phần lớn bệnh nhân có bất thường lipid được phát hiện bằng xét nghiệm, xét nghiệm này hoặc giống như phần công công việc thực hiện cho cho một bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc giống như là một phần của một chiến dịch phòng ngừa bệnh, hoặc trong là phần xét nghiệm hoá học thông thường. Khi nồng độ các vi thể nhũ trấp hoặc các hạt VLDL rất cao sẽ dẫn đến hình thành bệnh **u vàng phát ban** (có các sẩn đỏ, hay gặp nhất ở mông). Khi nồng độ LDL cao sẽ dẫn đến **u vàng gân** ở các gân nào đó (gân Achilles, gân xương bánh chè, gân mu bàn tay). Các u vàng này thường chỉ ra một trong số các tình trạng nền có tăng lipid di truyền. **Tăng lipid huyết võng mạc** (các mạch máu có màu kem ở đáy mắt) gặp trong trường hợp có nồng độ triglycerid máu tăng cao quá mức.

Bảng 11-1. Các nguyên nhân thứ phát của các bất thường lipid

Nguyên nhân	Bất thường lipid đi kèm
Béo phì	Tăng triglycerid, giảm cholesterol HDL
Phong cách sống ngồi yên một chỗ	Cholesterol HDL giảm
Đái tháo đường	Tăng triglycerrid, tăng cholesterol toàn phần
Uống rượu	Tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn phần
Nhược giáp	Tăng cholesterol toàn phần
Cường giáp	Giảm cholesterol toàn phần
Hội chứng thận hư	Tăng cholesterol toàn phần
Suy thận mạn tính	Tăng cholesterol toàn phần, tăng triglycerid
Bệnh gan (xơ gan)	Giảm cholesterol toàn phần
Bệnh gan tắc nghẽn	Tăng cholesterol toàn phần
Bệnh ác tính	Giảm cholesterol toàn phần
Bệnh Cushing (hoặc sử dụng steroid)	Tăng cholesterol toàn phần
Dùng các thuốc tránh thai uống	Tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn phần
Dùng các thuốc bài niệu(1)	Tăng choleterol toàn phần, tăng triglycerid
Các thuốc chẹn beta (2)	Tăng cholesterol toàn phần, giảm HDL

(1) Chỉ có các tác dụng ngắn

(2) Các thuốc chẹn beta với hoạt động bên trong, tác dụng giống thần kinh giao cảm, chẳng hạn như pindolol và acebutolol, không ảnh hưởng đến các nồng độ lipid.

SÀNG LỌC CHOLESTEROL MÁU CAO

Tất cả các bệnh nhân có bệnh tim mạch - dù là có biểu hiện (ví dụ: đau thắt ngực, tập tễnh cách hồi) hoặc không triệu chứng (sóng Q, tiếng ở động mạch đùi) đều nên phải sàng lọc để phát hiện tăng lipid (hình 11-1); ngoại lệ duy nhất sẽ là những bệnh nhân mà ở họ việc hạ thấp lipid không được chỉ định hoặc không phải là mong muốn thoả đáng do các nguyên nhân khác. Nhóm các bệnh nhân đã có biểu hiện xơ vữa mạch sẽ có nguy cơ cao nhất phải chịu đựng các biểu hiện thêm trong tương lai gần và do đó họ thu được nhiều lợi ích nhất khi giảm lipid máu. Các biện pháp giảm nguy cơ thêm đối với bệnh xơ vữa mạch đã được thảo luận trong trong chương 9, tập I; giảm lipid sẽ chỉ ra một phương diện của một chương trình làm giảm sự tiến triển và các ảnh hưởng của bệnh.

Thêm vào ở người bệnh tim mạch là tỷ lệ hiện mắc cao các bất thường nền của lipid, do đó xét nghiệm lipid đầy đủ (cholesterol toàn phần, cholesterol HDL và triglycerid) sau một đêm nhịn đói phải được làm và xem như là một test sàng lọc. Khi nồng độ cholesterol LDL cao, phải định lượng nhắc lại ít nhất là một lần nữa. Các điều trị đặc hiệu đối với tăng nồng độ cholesterol được thảo luận ở dưới. Mục đích của điều trị là để hạ thấp xuống dưới 100 mg/dl. Nếu mục đích của điều trị không đạt được thì bác sĩ lâm sàng cũng nên ghi nhận rằng bất cứ sự giảm LDL nào cũng đều tốt hơn là không giảm. Thậm trí việc điều trị cholesterol LDL chỉ tăng nhẹ cũng sẽ có ích về mặt lâm sàng. Nghiên cứu về cholesterol và biến cố tái phát đã cho thấy rằng ngay cả ở những người mà với nồng độ cholesterol LDL "bình thường" (<175 mg/dl) thì cũng đã có một sự giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ mắc tim do mạch vành nguy hiểm đến tính mạng và giảm nhồi máu cơ tim tái phát khi nồng độ LDL giảm dưới 100 mg/dl và mức độ giảm đó là 24%.

Chiến dịch sàng lọc và điều trị tốt nhất cho những người bệnh còn lại không có bệnh tim mạch do xơ vữa vẫn còn chưa rõ ràng. Một và công thức đã được phát triển để hướng dẫn bác sĩ lâm sàng đưa ra các quyết định điều trị. Tuy nhiên, bác sĩ lâm sàng phải cụ thể hoá các quyết định xử trí cho từng người bệnh để xác định lợi ích, nguy cơ tiêm tàng, giá thành và các ưu tiên của người bệnh đối với điều trị hạ thấp cholesterol.